

**KARYA AKHIR**

***CANCER ANTIGEN 72-4 (CA 72-4) DAN CARCINOEMBRYONIC  
ANTIGEN (CEA) SEBAGAI PENANDA KARSINOMA KOLOREKTAL***

***CANCER ANTIGEN 72-4 (CA 72-4) AND CARCINOEMBRYONIC  
ANTIGEN (CEA) AS TUMOUR MARKERS OF COLORECTAL  
CARCINOMA***

**IVONNE DESIANA THIORITZ**

**C 108216208**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2021**

**CANCER ANTIGEN 72-4 (CA 72-4) DAN  
CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA) SEBAGAI  
PENANDA KARSINOMA KOLOREKTAL**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi  
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**Ivonne Desiana Thioritz  
C108216208**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
DEPARTEMEN ILMU PATOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**KARYA AKHIR**

**CANCER ANTIGEN 72-4 (CA 72-4) DAN CARCINOEMBRYONIC  
ANTIGEN (CEA) SEBAGAI PENANDA KARSINOMA KOLOREKTAL**

Disusun dan diajukan oleh :

**IVONNE DESIANA THIORITZ**

Nomor Pokok : C108216208

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
pada tanggal 18 Februari 2021  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Komisi Penasehat


  
dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D

Pembimbing Utama

  
Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK

Pembimbing Anggota

Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis dan Dekan,  
Fakultas Kedokteran Unhas

  
dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D

NIP. 19680518 199802 2 001



  
Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes

NIP. 19671103 199802 1 001

## PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : IVONNE DESIANA THIORITZ

Nomor Pokok : C108216208

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini, benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Februari 2021



Yang menyatakan,

*Ivonne*  
Ivonne Desiana Thioritz

## PRAKATA

Segala puji dan syukur yang tak terhingga penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas segala anugerah dan rahmat-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “**CANCER ANTIGEN 72-4 (CA 72-4) DAN CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA) SEBAGAI PENANDA KARSINOMA KOLOREKTAL**” sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar. Penulis menyadari bahwa tesis ini masih sangat jauh dari kesempurnaan sehingga dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari berbagai pihak.

Penulis menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi dari berbagai pihak, sehingga dalam kesempatan ini, penulis dengan segenap hati menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya atas bimbingan, perhatian, dan kesabaran yang tulus dari dr. Ulang Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D selaku Ketua Komisi Penasehat/Pembimbing Utama dan Ketua Tim Penilai dan Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK selaku Anggota Komisi Penasehat/Sekretaris Tim Penilai, Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS sebagai Anggota Komisi Penasehat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik dan Anggota Tim Penilai, Dr. dr. Warsinggih, Sp.B-KBD dan dr. Hj. Darmawaty, Sp.PK(K) yang telah memberi kesediaan waktu dan saran mulai saat

pengembangan minat terhadap pelaksanaan penelitian dengan segala permasalahan sampai dengan selesainya tesis ini.

Penulis sangat menyadari bahwa selesainya pendidikan dan penulisan tesis ini tidak terlepas dari bantuan berbagai pihak, karena itu, pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setulus-tulusnya kepada :

1. Guru Besar Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK-UNHAS, Alm. Prof. dr. H. Hardjoeno, Sp.PK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Ilmu Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, dr. H. Ibrahim Abd. Samad, Sp.PK(K) dan dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK, dr. Ruland DN Pakasi, Sp.PK(K), dan dr. Benny Rusli, Sp.PK(K).
3. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan kesempatan untuk melanjutkan pendidikan dan mendukung penulis selama menjalani pendidikan.
4. Manajer PPDS FK-UNHAS, dr. Uleng Bahrin, Sp.PK (K), Ph.D, guru sekaligus orang tua kami yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis selama masa pendidikan, mengajar, memberi nasihat, semangat dan motivasi kepada penulis.
5. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK, yang senantiasa membimbing, mengajar dan memberikan arahan

kepada penulis, memberi nasihat serta mendorong penulis agar lebih maju.

6. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK, yang senantiasa membimbing, mengajar, memberi nasihat dan motivasi penulis selama masa pendidikan.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, sekaligus Pembimbing Akademik kami, Dr. dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK(K), yang senantiasa membimbing, mengajar, memberi nasihat dan semangat kepada penulis selama masa pendidikan
8. Dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK (K), Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2015-2017, atas bimbingan dan arahan pada masa-masa awal pendidikan penulis serta selalu memberi nasihat dan motivasi selama pendidikan.
9. Seluruh guru dan supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik yang senantiasa memberi arahan, bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
10. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar beserta staf atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan dan membantu dalam pengumpulan sampel di rumah sakit tersebut.

11. Direktur RS Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin beserta staf yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk menjalani pendidikan dan mengumpulkan sampel di rumah sakit tersebut.
12. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, dr. Asvin Nurulita, M.Kes, Sp.PK(K), dan Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RS Perguruan Tinggi Negeri Universitas Hasanuddin Makassar, Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK beserta staf yang telah membantu selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
13. Koordinator Unit Laboratorium Penelitian Rumah Sakit Universitas Hasanuddin (RS Unhas) beserta staf yang telah memberi izin dan membantu dalam proses pemeriksaan sampel penulis.
14. Kepala Instalasi Laboratorium RS Ibnu Sina, RS Stella Maris, RS Labuang Baji, Kepala Cabang Unit Donor Darah Palang Merah Indonesia (UDD PMI), dan Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah memberikan kesempatan dan membantu selama masa pendidikan.
15. Teman sejawat PPDS Ilmu Patologi Klinik, teman seangkatan periode Januari 2017 (dr. Eko Putri Rahajeng, dr. Rini Rahman, dr. Ummul Khair, dr. Marini Kala Tanan, dr. Anwar Sadaq, dr. Anton Triyadi, dr. Gillian Seipala, dr. Andi Ahmad Tarau, dan dr. Faigah Aprilia) yang



senantiasa selalu ada, dalam suka maupun duka selama menempuh pendidikan, kebersamaan kita tidak akan terlupakan.

16. Seluruh teman-teman residen Patologi Klinik, yang telah memberikan bantuan, dukungan dan motivasi kepada penulis selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini.
17. Mba' Nurilawati 'ilha' dan semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung, penulis mengucapkan terima kasih yang tidak terhingga.

Akhirnya penulis menghaturkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua tercinta, Ayahanda Ir. Stevy Thioritz, M.T. dan Ibunda Ir. Ester Delia, atas perhatian, kasih sayang, dukungan moril dan materil yang diberikan dan doa yang senantiasa mengiringi langkah penulis. Terima kasih kepada saudara-saudari saya, serta seluruh keluarga besar atas doa yang tulus, kasih sayang dan dukungan yang selalu mengiringi penulis selama masa pendidikan. Terima kasih khususnya kepada suami tercinta drg. Antony Chusmond, S.Kg atas segala cinta, kasih sayang, pengorbanan, kesabaran, kesetiaan, dukungan dan doa yang tulus yang mengiringi penulis dalam menjalani pendidikan. Semoga kebahagiaan dan kesehatan selalu mengiringi perjalanan hidup kami.

Melalui kesempatan ini pula perkenankan penulis menghaturkan permohonan maaf yang sedalam-dalamnya atas kesalahan dan kekhilafan

yang telah dilakukan di luar niat, maupun tidak sengaja, selama masa pendidikan hingga selesainya tesis ini. Penulis berharap semoga tesis ini bermanfaat bagi kita semua dan dapat memberikan sumbangan bagi perkembangan Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa selalu melindungi dan memberkati setiap langkah kehidupan kita. Amin.

Makassar, Februari 2021

Ivonne Desiana

## ABSTRAK

**Ivonne Desiana Thioritz.** *Cancer Antigen 72-4 (CA 72-4) Dan Carcinoembryonic Antigen (CEA) sebagai Penanda Karsinoma Kolorektal (Dibimbing oleh Uleng Bahrin dan Tenri Esa)*

Karsinoma kolorektal atau *colorectal carcinoma* (CRC) merupakan penyakit keganasan yang terjadi pada kolon dan rektum. Berdasarkan data statistik dari *Globocan* tahun 2018, CRC merupakan penyakit keganasan ketiga terbanyak di dunia, US, dan Indonesia, setelah karsinoma paru dan payudara, dan merupakan penyebab mortalitas kedua terbanyak setelah karsinoma paru. Insiden CRC ditemukan telah meningkat pada pasien berusia muda kurang dari 50 tahun. Pemeriksaan penanda tumor dapat digunakan untuk membantu penegakkan diagnosis penyakit keganasan, termasuk CRC. *Carcinoembryonic antigen* (CEA) merupakan salah satu penanda tumor yang paling sering digunakan pada penyakit CRC. Beberapa penanda tumor lain yang pernah diteliti pada CRC, yaitu *Cancer Antigen 19-9 (CA 19-9)* dan *Cancer Antigen 72-4 (CA 72-4)*. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis perbandingan penanda tumor CA 72-4 dan CEA sebagai penanda rutin skrining dan diagnostik CRC, serta dalam membedakan CRC metastasis dan non-metastasis.

Penelitian dengan desain *cross sectional* ini menggunakan sampel pasien CRC dan suspek CRC. Jumlah sampel dalam penelitian sebanyak 62 sampel, yang terdiri dari 54 sampel CRC dan 8 sampel non-CRC berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologinya. Penanda tumor CA 72-4 diperiksa menggunakan metode ELISA dan data CEA diambil dari rekam medik. Seluruh data yang diperoleh dikelompokkan kemudian diolah dengan metode statistik yang sesuai.

Hasil penelitian diperoleh bahwa nilai median kedua penanda tumor, CEA dan CA 72-4, pada kelompok CRC tanpa riwayat tindakan lebih besar dibandingkan kelompok CRC dengan riwayat tindakan dan non-CRC. Tidak ditemukan perbedaan bermakna kadar CA 72-4 ( $p > 0.05$ ), tetapi terdapat perbedaan bermakna nilai CEA antara ketiga kelompok tersebut ( $p < 0.05$ ). Nilai median kedua penanda tumor pada kelompok CRC metastasis lebih besar dibandingkan kelompok CRC non-metastasis, walaupun tidak terdapat perbedaan bermakna nilai CA 72-4 dan CEA antara kelompok CRC metastasis dan non-metastasis ( $p > 0.05$ ). Sensitivitas tertinggi (95.24%) didapatkan pada CEA dengan *cut off* 1.31 ng/mL dan spesifisitas tertinggi (75.00%) didapatkan pada kombinasi antara CEA dan CA 72-4 dengan *cut off*  $\geq 1.74$  U/mL. Disimpulkan penanda tumor CA 72-4 sendiri tidak dapat menggantikan CEA sebagai penanda rutin skrining CRC, tetapi kombinasi CA 72-4 dan CEA dapat membantu dalam penegakkan diagnosis CRC. Kedua penanda tumor, CA 72-4 dan CEA, tidak dapat digunakan dalam membedakan CRC metastasis dan non-metastasis.

Kata kunci: Karsinoma kolorektal, penanda tumor, CA 72-4, CEA

## **ABSTRACT**

**Ivonne Desiana Thioritz.** Cancer Antigen 72-4 (CA 72-4) and Carcinoembryonic Antigen (CEA) as tumour markers of colorectal carcinoma  
(Supervised by Uleng Bahrun and Tenri Esa)

Colorectal Carcinoma (CRC) is a malignant disease that occurs in colon and rectum. Based on Globocan database in 2018, CRC is the third most common cancer in the world, US, and Indonesia, lead to lung and breast cancer, and is the second common cause of mortality after lung cancer. Incidence of CRC is found to be increasing in young patient aged less than 50 years old. Tumour markers test can be used for helping diagnosis in cancer diseases, included CRC. Carcinoembryonic antigen (CEA) is one of the most common tumour markers in CRC. There are also some of tumour markers commonly studied in CRC, like Cancer Antigen 19-9 (CA 19-9) and Cancer Antigen 72-4 (CA 72-4). Aim of this study is to analyze the comparison of CA 72-4 and CEA as a screening and diagnostic marker in CRC, also in differentiating metastatic and non metastatic CRC.

This is a cross sectional study using samples from CRC patients. An amount of 62 samples in this study consists of 54 samples of CRC and 8 samples of non-CRC, based on its histopathology assay. Method used in CA 72-4 assay was ELISA, while CEA datas were based on patient medical records. All datas were collected and categorized then analysed using appropriate statistical test.

Results of this study found that median values of both tumour markers, CEA and CA 72-4, in CRC without any intervention group were higher than CRC with intervention and non-CRC group. There was no significant difference of CA 72-4 ( $p>0.05$ ), but there was significant difference of CEA between CRC those group ( $p<0.05$ ). Median values of both tumour markers in metastatic CRC group were higher than in non-metastatic CRC group, nevertheless there was no significant difference of CA 72-4 and CEA between metastatic and non-metastatic CRC group ( $p>0.05$ ). Highest sensitivity (95.24%) found in CEA with cut off point 1.31 ng/mL and highest specificity (75.00%) found in combination of CEA and CA 72-4 with cut off point  $\geq 1.74$  U/mL. It was concluded that CA 72-4 itself can not replace CEA as a marker of routine screening in CRC, but combination of CA 72-4 and CEA may help in CRC diagnosis. Both of tumour markers, CA 72-4 and CEA, can not differentiate metastatic and non-metastatic CRC.

Keywords: Colorectal carcinoma, tumour markers, CA 72-4, CEA

## DAFTAR ISI

	<b>Halaman</b>
HALAMAN PENGANTAR.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
PRAKATA .....	iv
ABSTRAK .....	x
ABSTRACT.....	xi
DAFTAR ISI .....	xii
DAFTAR TABEL .....	xvi
DAFTAR GAMBAR .....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xviii
DAFTAR SINGKATAN .....	xix
<b>I. PENDAHULUAN</b>	
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	5
C. Tujuan Penelitian.....	6
1. Tujuan Umum.....	6
2. Tujuan Khusus.....	6
D. Hipotesis Penelitian .....	7

E. Manfaat Penelitian .....	7
<b>II. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A. Karsinoma Kolorektal	
1. Definisi .....	8
2. Epidemiologi .....	8
3. Faktor Risiko .....	9
4. Etiologi dan Patogenesis .....	13
5. Diagnosis .....	20
B. <i>Carcinoembryonic Antigen (CEA)</i>	
1. Definisi .....	31
2. <i>Carcinoembryonic Antigen (CEA)</i> pada Karsinoma Kolorektal.....	34
C. <i>Cancer Antigen 72-4 (CA 72-4)</i>	
1. Definisi .....	38
2. <i>Cancer Antigen 72-4 (CA 72-4)</i> pada Karsinoma Kolorektal.....	39
<b>III. KERANGKA PENELITIAN</b>	
A. Kerangka Teori .....	41
B. Kerangka Konsep .....	42
<b>IV. METODE PENELITIAN</b>	
A. Desain Penelitian .....	43
B. Tempat dan Waktu Penelitian .....	43
C. Populasi Penelitian .....	43

D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel .....	44
E. Perkiraan Besar Sampel .....	44
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	45
G. Izin Subjek Penelitian dan Kelayakan Etik .....	46
H. Cara Kerja .....	47
I. Skema Alur Penelitian .....	52
J. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif .....	53
K. Metode Analisis .....	54
<b>V. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b>	
A. Hasil Penelitian .....	56
1. Karakteristik Subyek Penelitian.....	56
2. Perbandingan Kadar CA 72-4 dan CEA pada Kelompok Pasien CRC dan Non-CRC.....	57
3. Sensitivitas, Spesifisitas, Nilai Prediksi Positif, dan Nilai Prediksi Negatif CA 72-4 dan CEA pada CRC.....	58
4. Sensitivitas, Spesifisitas, Nilai Prediksi Positif, dan Nilai Prediksi Negatif Kombinasi CA 72-4 dan CEA pada CRC...	60
5. Perbandingan Kadar CA 72-4 dan CEA pada Kelompok Pasien CRC Metastasis dan Non-Metastasis.....	61
B. Pembahasan .....	62
1. Karakteristik Subyek Penelitian.....	62
2. Perbandingan Kadar CA 72-4 dan CEA pada Kelompok Pasien CRC dan Non-CRC.....	63

3. Sensitivitas, Spesifisitas, Nilai Prediksi Positif, dan Nilai Prediksi Negatif CA 72-4 dan CEA pada CRC.....	64
4. Sensitivitas, Spesifisitas, Nilai Prediksi Positif, dan Nilai Prediksi Negatif Kombinasi CA 72-4 dan CEA pada CRC...	65
5. Perbandingan Kadar CA 72-4 dan CEA pada Kelompok Pasien CRC Metastasis dan Non-Metastasis.....	66
6. Keterbatasan Penelitian.....	67
C. Ringkasan Penelitian.....	68
VI. SIMPULAN DAN SARAN	
A. Simpulan .....	70
B. Saran .....	70
DAFTAR PUSTAKA .....	71
LAMPIRAN .....	75



## DAFTAR TABEL

Nomor	Halaman
1. Poliposis kolon yang dapat berkembang menjadi CRC .....	14
2. <i>Staging</i> CRC berdasarkan sistem TNM dari AJCC.....	28
3. Perkiraan <i>5-year Disease Free Survival</i> masing-masing Stadium CRC .....	31
4. Contoh Penyakit atau Kondisi yang dapat Menyebabkan Peningkatan Kadar CEA dalam Darah.....	34
5. Karakteristik Subyek Penelitian .....	57
6. Perbandingan Kadar CA 72-4 dan CEA pada Kelompok Pasien CRC dan Non-CRC .....	57
7. Uji Diagnostik Kadar CA 72-4 pada CRC.....	59
8. Uji Diagnostik Kadar CEA pada CRC.....	60
9. Uji Diagnostik Kombinasi Kadar CA 72-4 dan CEA pada CRC.....	60
10. Sensitivitas, Spesifisitas, Nilai Prediksi Positif, dan Nilai Prediksi Negatif CA 72-4, CEA, serta Kombinasi CA 72-4 dan CEA pada CRC.....	60
11. Perbandingan Kadar CA 72-4 dan atau CEA pada Kelompok CRC Metastasis dan Non-Metastasis .....	61
12. Perbandingan Kadar CA 72-4 dan atau CEA pada Kelompok CRC Metastasis dan Non-Metastasis berdasarkan Riwayat Tindakan Operasi/Kemoterapi .....	61

## DAFTAR GAMBAR

Nomor	Halaman
1. Insiden Penyakit Keganasan di Indonesia tahun 2018.....	9
2. Persentase Faktor Genetik dan Sindrom Bawaan yang terlibat pada Perkembangan CRC .....	12
3. Patogenesis Molekuler CRC .....	19
4. Karsinogenesis Jaringan Kolon pada Pewarnaan <i>Hematoxylin- Eosin</i> (H&E) .....	26
5. Lapisan Dinding Kolon .....	28
6. Gambar Skematik Kelompok CEACAM .....	33
7. Patomekanisme Peran CEA pada Proses Metastasis CRC ke Organ Hepar .....	37
8. <i>Nomogram Harry King</i> .....	45
9. Kurva ROC kadar CA 72-4 pada CRC.....	58
10. Kurva ROC kadar CEA pada CRC.....	59

## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Halaman
1. Persetujuan Etik .....	75
2. Naskah Penjelasan untuk mendapat Persetujuan Subyek.....	76
3. Formulir <i>Informed Consent</i> .....	78
4. Data Penelitian.....	79
5. <i>Curriculum Vitae</i> .....	82

## DAFTAR SINGKATAN

AFAP	: <i>Attenuated Familial Adenomatous Polyposis</i>
AJCC	: <i>American Joint Committee on Cancer</i>
APC	: <i>Adenomatous Polyposis Coli</i>
BMP	: <i>Bone Morphogenetic Protein</i>
CA	: <i>Cancer Antigen, Carbohydrate Antigen</i>
CBC	: <i>Complete Blood Count</i>
CEA	: <i>Carcinoembryonic Antigen</i>
CEACAM	: <i>Carcinoembryonic Antigen-Related Cell Adhesion Molecule</i>
CRC	: <i>Colorectal Carcinoma</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
DCC	: <i>Deleted in Colorectal Cancer</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DR 5	: <i>Death Receptor 5</i>
ECM	: <i>Extracellular Matrix</i>
ELISA	: <i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
FAP	: <i>Familial Adenomatous Polyposis</i>

HGF : *Hepatocyte Growth Factor*

HNPCC : *Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer*

hnRNP M4 : *heterogeneous nuclear Ribonucleoprotein M4*

HRP : *Horseradish Peroxidase*

IBD : *Inflammatory Bowel Disease*

ICAM-1 : *Intercellular Adhesion Molecule 1*

IGF-1 : *Insulin-like Growth Factor type 1*

IFN- $\gamma$  : *Interferon- $\gamma$*

MAP : *MutY DNA glycosylase-linked Adenomatous Polyposis*

MCP-1 : *Monocyte Chemotactic Protein 1*

MGMT : *Methylguanine-DNA methyltransferase*

MIP-1 : *Macrophage Inflammatory Protein 1*

MIS : *Microsatellite Instability*

MMP : *Matrix Metalloproteinase*

MMR : *Mismatch Repair*

MRI : *Magnetic Resonance Imaging*

NO : *Nitric Oxide*

PAF	: <i>Platelet Activating Factor</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PET	: <i>Positron Emission Tomography</i>
PI3K	: <i>Phosphatidylinositol-3-kinase</i>
PJS	: <i>Peutz-Jeghers Syndrome</i>
PSG	: <i>Pregnancy-Specific Glycoprotein</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
STK	: <i>Serine/Threonine kinase</i>
STR	: <i>Short Tandem Repeats</i>
TAG	: <i>Tumor Associated Antigen</i>
TBRI	: <i>Transforming Growth Factor-<math>\beta</math> type I receptor</i>
TGF- $\beta$	: <i>Transforming Growth Factor-<math>\beta</math></i>
TNF- $\alpha$	: <i>Tumor Necrotizing Factor-<math>\alpha</math></i>
TSC	: <i>Tuberous Sclerosis Complex</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule 1</i>

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Karsinoma kolorektal atau *colorectal carcinoma* (CRC) adalah penyakit keganasan yang terjadi pada kolon (usus besar) dan rektum (Boussioutas *et al*, 2016; American College of Physicians, 2015). Penyakit ini merupakan salah satu penyakit keganasan yang masih menjadi masalah kesehatan pada sebagian besar negara-negara industri atau berkembang (Lee & Lee, 2017). Berdasarkan data statistik dari *Globocan* tahun 2018, CRC merupakan penyakit keganasan ketiga terbanyak di dunia, US, dan Indonesia, baik pada laki-laki maupun perempuan, setelah karsinoma paru dan payudara. Insiden CRC di dunia yaitu sebesar 10.2% ( $\pm$  1.8 juta kasus) dari total keseluruhan insiden penyakit keganasan di dunia dan merupakan penyebab mortalitas kedua terbanyak setelah karsinoma paru, yaitu sebesar 9.2% ( $\pm$  880 ribu kasus) dari total angka mortalitas akibat penyakit keganasan di dunia. Penyakit CRC merupakan penyakit keganasan kedua terbanyak setelah karsinoma payudara pada perempuan dan ketiga terbanyak setelah karsinoma paru dan prostat pada laki-laki (Globocan, 2018).

Berdasarkan data terbaru dari *United States (US) Surveillance, Epidemiology, and End Results Reporting* (SEER), insiden CRC ditemukan telah meningkat pada pasien berusia muda kurang dari 50

tahun. Pasien berusia muda bahkan lebih banyak yang simtomatik dan memberikan manifestasi klinis penyakit yang lebih lanjut pada saat terdiagnosis. Hal ini bertolak belakang dengan *guideline* terkini yang menganjurkan bahwa skrining endoskopik (kolonoskopi atau koloskopi) mulai dilakukan pada pasien yang berusia 50 tahun ke atas dan pasien yang berusia kurang dari 50 tahun dianjurkan untuk skrining hanya jika memiliki faktor risiko seperti riwayat keluarga yang mengalami CRC atau sindrom penyakit bawaan lainnya (Clarke, You, & Feig, 2019).

Pemeriksaan penanda tumor, baik yang terdapat di dalam jaringan maupun yang beredar di sirkulasi, dapat digunakan untuk membantu penegakkan diagnosis penyakit keganasan, termasuk CRC. Pemeriksaan penanda tumor untuk CRC dapat dilakukan terutama sebelum tindakan skrining endoskopik (kolonoskopi) yang sifatnya lebih invasif. Penanda tumor dapat juga digunakan untuk membantu pemantauan perjalanan penyakit CRC atau penyakit keganasan lainnya. Walaupun penanda tumor tidak dapat dijadikan *gold standard* untuk diagnostik penyakit karsinoma, termasuk CRC, penanda tumor memiliki peranan yang sangat penting dalam membantu untuk menegakkan diagnosis penyakit secara dini, menentukan *staging* penyakit, serta memantau perjalanan penyakit termasuk setelah tindakan pembedahan dan kemoterapi (American Cancer Society, 2018; Al-Ghurabi, Al-Mudhafer, & Al-Tameemi, 2017).



*Carcinoembryonic antigen* (CEA) merupakan salah satu penanda tumor yang paling sering digunakan pada penyakit CRC. Penanda tumor CEA pertama kali diperkenalkan pada tahun 1965 oleh peneliti Gold dan Freedman. Kadar CEA di dalam serum dan jaringan ditemukan meningkat pada CRC, terutama CRC stadium lanjut. Kadar CEA diperoleh meningkat pada 50% pasien CRC dengan sel tumor yang sudah menyebar hingga ke kelenjar getah bening dan meningkat pada 75% pasien CRC yang sudah mengalami metastasis. Akan tetapi, kadar CEA ditemukan juga meningkat pada karsinoma ovarium dan beberapa penyakit lainnya, seperti *Inflammatory Bowel Disease* (IBD), sehingga penggunaan lebih dari satu penanda tumor dianjurkan agar dapat lebih meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas penanda tumor dalam membantu menegakkan diagnosis dan prognosis penyakit keganasan, termasuk CRC (Gao *et al*, 2018; Al-Ghurabi, Al-Mudhafer, & Al-Tameemi, 2017).

Beberapa penanda tumor lain yang pernah diteliti pada CRC, yaitu *Cancer Antigen 19-9* (CA 19-9) dan *Cancer Antigen 72-4* (CA 72-4) atau disebut juga *Tumor Associated Antigen 72* (TAG 72). Penanda tumor CA 19-9 merupakan penanda tumor yang sudah cukup banyak digunakan pada CRC selain CEA. Akan tetapi, kedua penanda tumor ini, CEA dan CA 19-9, sama-sama tidak dapat digunakan dalam membantu untuk skrining penyakit CRC karena sensitivitasnya yang rendah pada CRC, terutama CRC stadium awal. Kedua penanda tumor ini hanya dapat digunakan sebagai penanda prognostik dan prediktif

(*monitoring*). Penanda tumor CA 72-4 awalnya hanya digunakan dalam membantu penegakkan diagnosis karsinoma pankreas. Akan tetapi, berdasarkan hasil dari beberapa penelitian, ditemukan pula peningkatan kadar CA 72-4 pada pasien dengan karsinoma gaster, ovarium, dan kolorektal (Wagner, 2017; American Cancer Society, 2018; Mariampillai *et al*, 2017; Mybiosource, 2006; Yanqing, Cheng, & Ling, 2018; Al-Ghurabi, Al-Mudhafer, & Al-Tameemi, 2017).

Studi oleh Youssef dkk pada tahun 2013 menunjukkan penanda tumor CA 72-4 lebih sensitif dan spesifik (sensitivitas 82.86%, spesifisitas 100%) dibandingkan dengan CEA (sensitivitas 65.71%, spesifisitas 88.89%) pada pasien CRC. Penelitian serupa pernah juga dilakukan oleh Al-Ghurabi dkk pada tahun 2017 dan hasil penelitian menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas CA 72-4 lebih baik (sensitivitas 80%, spesifisitas 94.29%) dibandingkan dengan CEA (sensitivitas 57.14%, spesifisitas 85.71%) dalam membantu diagnosis penyakit CRC (Youssef *et al*, 2013; Al-Ghurabi, Al-Mudhafer, & Al-Tameemi, 2017).

Studi *meta-analysis* oleh Yanqing dkk pada tahun 2017 mengenai penanda tumor CA 72-4 pada pasien CRC memberikan hasil yang bertolak belakang dengan penelitian Youssef dkk dan Al-Ghurabi dkk. Berdasarkan hasil studi *meta-analysis* oleh Yanqing dkk, diperoleh sensitivitas CA 72-4 yang rendah pada pasien CRC, yaitu sebesar 0.50, sehingga penggunaan penanda tumor CA 72-4 sebagai alat bantu skrining CRC tidak dianjurkan. Akan tetapi, spesifisitas CA 72-4 cukup tinggi, yaitu

sebesar 0.86 pada pasien CRC, sehingga penanda tumor CA 72-4 dapat digunakan dalam membantu penegakkan diagnosis CRC pada pasien (Yanqing, Cheng, & Ling, 2018).

Penanda tumor CA 72-4 juga telah diteliti dapat membantu untuk menilai ada tidaknya metastasis sel tumor CRC ke kelenjar getah bening maupun ke organ lain, seperti hepar. Studi Sun dkk pada tahun 2017 menunjukkan adanya peningkatan yang signifikan kadar CA 72-4 di dalam serum pasien dengan CRC stadium lanjut yang sudah mengalami metastasis ke sistem limfatik maupun ke organ lain. CA 72-4 juga dianggap berperan penting dalam perkembangan sel tumor dan dapat dijadikan penanda prognostik pada pasien CRC, terutama pada pasien CRC yang memiliki kadar CEA yang normal. Hasil ini juga sesuai dengan studi oleh Kuang dkk pada tahun 2019 yang juga menyimpulkan bahwa penanda tumor CA 72-4 dapat dijadikan penanda prognostik pada pasien CRC dengan kadar CEA yang normal (Sun *et al*, 2017; Kuang *et al*, 2020).

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk membandingkan penanda tumor CA 72-4 dan CEA pada pasien CRC, termasuk dalam membedakan CRC metastasis dan non-metastasis.

## **B. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah CA 72-4 lebih baik dibandingkan CEA untuk digunakan sebagai penanda rutin skrining dan diagnostik CRC?
2. Apakah CA 72-4 lebih baik dibandingkan CEA untuk digunakan dalam membedakan CRC metastasis dan non-metastasis?

### **C. Tujuan Penelitian**

#### **1. Tujuan Umum**

- a. Menganalisis perbandingan CA 72-4 dan CEA untuk digunakan sebagai penanda rutin skrining dan diagnostik CRC.
- b. Menganalisis perbandingan CA 72-4 dan CEA dalam membedakan CRC metastasis dan non-metastasis

#### **2. Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui kadar CA 72-4 dan CEA pada pasien CRC dan non-CRC.
- b. Membandingkan kadar CA 72-4 dan CEA pada pasien CRC dan non-CRC.
- c. Menghitung sensitivitas dan spesifisitas CA 72-4, CEA, dan kombinasi keduanya pada pasien CRC.
- d. Membandingkan sensitivitas dan spesifisitas CA 72-4, CEA, dan kombinasi keduanya pada pasien CRC.
- e. Membandingkan kadar CA 72-4 dan CEA pada pasien CRC metastasis dan non-metastasis.

#### **D. Hipotesis Penelitian**

1. Penanda tumor CA 72-4 lebih baik dibandingkan CEA untuk digunakan sebagai penanda rutin skrining dan diagnostik CRC.
2. Penanda tumor CA 72-4 lebih baik dibandingkan CEA dalam membedakan CRC metastasis dan non-metastasis.
3. Kombinasi penanda tumor CA 72-4 dan CEA dapat meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas pada pasien CRC.

#### **E. Manfaat Penelitian**

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai perbandingan penanda tumor CA 72-4 dan CEA pada pasien CRC, termasuk dalam membedakan CRC metastasis dan non-metastasis.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi referensi untuk penelitian-penelitian selanjutnya.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Karsinoma Kolorektal**

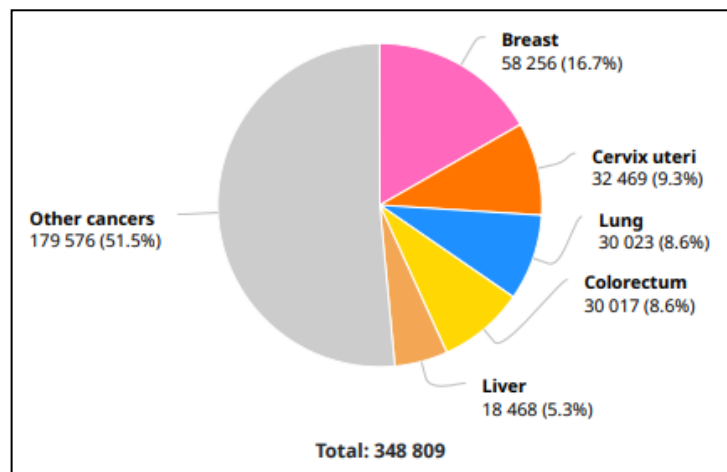
##### **1. Definisi**

Karsinoma kolorektal atau *colorectal carcinoma* (CRC) merupakan salah satu penyakit keganasan pada traktus gastrointestinal bagian bawah, selain karsinoma anal, yang terjadi pada kolon (usus besar) dan rektum (Mayer, 2017; Boussioutas *et al*, 2016; American College of Physicians, 2015). Penyakit CRC merupakan penyebab mortalitas kedua terbanyak akibat penyakit keganasan setelah karsinoma paru pada pria. Penyebab utama mortalitas pada pasien CRC adalah proses metastasis ke organ hepar, yang kurang lebih terjadi pada 20% hingga 70% pasien serta bergantung pada progresivitas penyakitnya (Lee & Lee, 2017; Globocan, 2018).

##### **2. Epidemiologi**

Berdasarkan data statistik dari *Globocan* tahun 2018, CRC merupakan penyakit keganasan ketiga terbanyak di dunia, US, dan Indonesia, baik pada laki-laki maupun perempuan (Gambar 1). Jumlah insiden CRC di US setiap tahun adalah  $\pm$  130 ribu kasus, yang terdiri atas  $\pm$  95 ribu kasus karsinoma kolon dan  $\pm$  35 ribu kasus karsinoma rektal. Sementara jumlah insiden CRC di Indonesia tahun 2018 adalah sebesar 8.6% dari total keseluruhan insiden penyakit keganasan di

Indonesia atau sebanyak 30.017 kasus. Penyakit CRC juga merupakan penyebab mortalitas ketiga terbanyak di US, yaitu  $\pm 8\%$  ( $>50.000$  kasus per tahun) dari total angka mortalitas akibat penyakit keganasan di US dan penyebab mortalitas kelima terbanyak di Indonesia pada tahun 2018, yaitu  $\pm 7.7\%$  ( $\pm 16$  ribu kasus) dari total angka mortalitas akibat penyakit keganasan di Indonesia (Globocan, 2018; Clarke, You, & Feig, 2019; Dineen & Rodriguez-Bigas, 2018).



Gambar 1. Insiden Penyakit Keganasan di Indonesia tahun 2018 (Globocan, 2018)

### 3. Faktor Risiko

Beberapa faktor risiko yang berkontribusi pada perkembangan CRC, antara lain:

#### a. Usia dan Ras

Peningkatan risiko seseorang untuk mengalami CRC terjadi seiring dengan bertambahnya usia. Insiden CRC meningkat secara progresif setelah usia 40-50 tahun (Clarke, You, & Feig,

2019).

Insiden dan angka mortalitas CRC di US ditemukan lebih tinggi pada ras Afrika-Amerika. Insiden CRC pada ras Afrika-Amerika di US lebih tinggi 20% dan angka mortalitas lebih tinggi 45% jika dibandingkan dengan ras berkulit putih (Clarke, You, & Feig, 2019).

#### b. Diet

Salah satu hipotesis mengatakan bahwa mengonsumsi daging merah, daging olahan, dan lemak dari hewan dapat meningkatkan mikroba anaerob di usus sehingga akan mengkonversi asam empedu normal menjadi karsinogen. Hipotesis ini didukung dengan beberapa laporan yang menemukan mikroba anaerob pada sampel feses pasien CRC. Diet tinggi lemak hewani juga dihubungkan dengan tingginya kadar kolesterol serum yang sering dikaitkan dengan risiko adenoma dan karsinoma kolorektal (Clarke, You, & Feig, 2019; Mayer, 2017).

Beberapa penelitian juga mengatakan bahwa diet rendah serat dan buah-buahan serta sayuran juga lebih berisiko untuk mengalami CRC. Konsumsi alkohol yang terlalu sering (30 gram atau 2 botol per hari) juga telah dikaitkan dengan risiko terjadinya CRC (Clarke, You, & Feig, 2019).

#### c. Aktivitas Fisik dan Obesitas

Aktivitas fisik yang kurang dan tingginya asupan kalori



dikaitkan dengan meningkatnya prevalensi obesitas. Pasien dengan obesitas cenderung mengalami resistensi insulin yang akan menyebabkan peningkatan kadar hormon *Insulin-like Growth Factor type 1* (IGF-1). Hormon ini dapat menstimulasi proliferasi mukosa intestinal yang memicu terjadinya CRC (Mayer, 2017).

d. Merokok

Merokok juga berkontribusi terhadap perkembangan polip adenomatosa menjadi lebih agresif sehingga dapat menjadi lesi prekursor CRC. Beberapa penelitian membuktikan bahwa merokok dalam jangka panjang akan meningkatkan risiko terjadinya CRC, khususnya karsinoma rektal, dan meningkatkan insiden CRC pada usia muda (Clarke, You, & Feig, 2019).

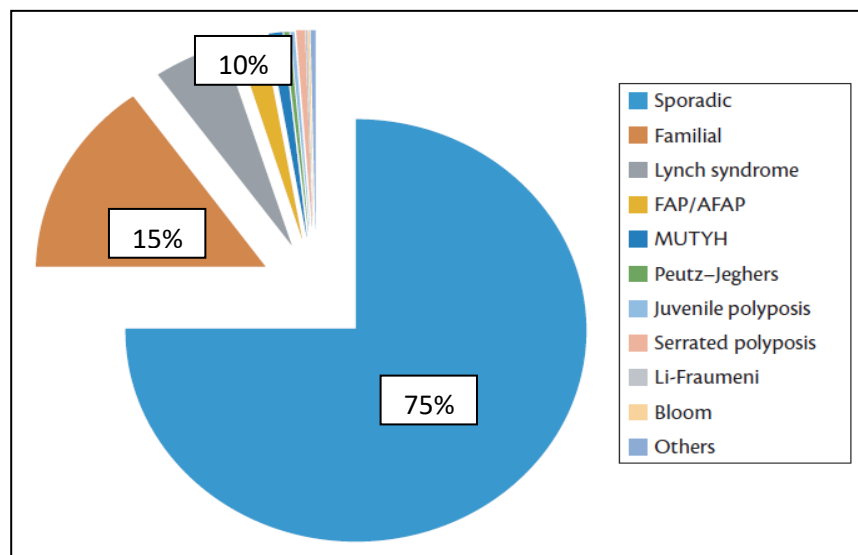
e. Inflamasi Kronik atau *Inflammatory Bowel Disease* (IBD)

Inflamasi kronik pada mukosa kolon atau *Inflammatory Bowel Disease* (IBD), misalnya kolitis ulseratif dan *Crohn's disease*, memiliki peran penting dalam menginisiasi pertumbuhan tumor karena inflamasi kronik dapat mengganggu *microenvironment* pada mukosa kolon dengan melepaskan mediator-mediator inflamasi (sitokin) yang secara tidak langsung dapat menstimulasi pertumbuhan tumor. Sintesis oksigen dan nitrogen reaktif oleh sel-sel inflamasi akan menyebabkan kerusakan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) pada sel epitel, sehingga

terjadi aktivasi onkogen dan inaktivasi *tumour suppressor genes* (Boussioutas *et al*, 2016).

f. Faktor Genetik dan Sindrom Bawaan Lainnya

Sekitar 25% pasien CRC memiliki riwayat keluarga yang sama (herediter), 15% persen di antaranya belum diketahui secara pasti mutasi atau kelainan gen yang terlibat, sedangkan 10% sisanya telah diketahui sindrom bawaan yang ikut berperan. Sindrom *Lynch* merupakan sindrom bawaan yang paling sering ditemukan pada pasien dengan CRC, yaitu sekitar 5%, kemudian diikuti oleh *Familial Adenomatous Polyposis* (FAP), *MUTYH polyposis*, dan sindrom bawaan lainnya yang dapat dilihat pada Gambar 2 (Boussioutas *et al*, 2016).



Gambar 2. Persentase Faktor Genetik dan Sindrom Bawaan yang terlibat pada Perkembangan CRC (Boussioutas *et al*, 2016)

#### g. Faktor-Faktor Lain

Radiasi dilaporkan dapat meningkatkan risiko CRC. Kondisi ini merupakan komplikasi yang cukup jarang terjadi dan membutuhkan penelitian observasi lebih lanjut (Boussioutas *et al*, 2016).

#### 4. Etiologi dan Patogenesis

Karsinoma kolorektal merupakan penyakit kelainan genetik yang bersifat heterogen dan berkembang melalui dua mekanisme jalur utama, yaitu instabilitas kromosom (misalnya aneuploid) dan instabilitas mikrosatelit atau *microsatellite instability* (MIS) (Glynne-Jones, Brown, Chau, & Moran, 2015). Kebanyakan kasus CRC berkembang dari polip adenomatosa. Polip ini tampak seperti protrusi pada permukaan mukosa kolorektal (Mayer, 2017). Polip ini kemudian berkembang menjadi CRC karena mengalami displasia akibat serangkaian gangguan genetik. Proses ini berlangsung selama kurang lebih 10 tahun pada kasus mutasi somatik CRC (sporadik) dan lebih cepat pada kasus CRC herediter (familial) (Perencevich, Inra, & Syngal, 2017; Franklin *et al*, 2020). Tabel 1 menunjukkan beberapa jenis polip adenomatosa atau sindrom poliposis bawaan yang dapat berkembang menjadi CRC (Franklin *et al*, 2020).

Tabel 1. Poliposis kolon yang dapat berkembang menjadi CRC

<b>Sindrom</b>	<b>Gen yang Berperan</b>	<b>Fenotipe Molekuler</b>
Polip Adenomatosa Sporadik	Belum diketahui	Aneuploid
<i>Familial Adenomatous Polyposis</i> (FAP), <i>Attenuated Familial Adenomatous Polyposis</i> (AFAP)	<i>Adenomatous Polyposis Coli</i> (APC)	Aneuploid
<i>Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer</i> (HNPCC atau <i>Lynch Syndrome</i> )	hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS2	<i>Microsatellite Instability</i> (MSI)
<i>MUTYH-linked Adenomatous Polyposis</i> (MAP)	MUTYH	Aneuploid
<i>Peutz-Jeghers Syndrome</i> (PJS)	STK1 (70%)	Belum diketahui
<i>Juvenile polyposis syndrome</i>	SMAD4, BMPR1A	Belum diketahui
<i>Hyperplastic Polyposis</i>	SMAD4, BMPR1A (40%), PTEN	Belum diketahui

Sumber: *Aberoff's Clinical Oncology* (Franklin et al, 2020)

#### **a. *Familial Adenomatous Polyposis* (FAP) dan *Attenuated Familial Adenomatous Polyposis* (AFAP)**

*Familial Adenomatous Polyposis* (FAP) merupakan kasus CRC bawaan pertama yang pertama kali ditemukan dan ditandai dengan bentuk klasik, yaitu ditemukannya polip yang berjumlah ratusan hingga ribuan pada kolon, bahkan dapat pula ditemukan di traktus gastrointestinal bagian atas. *Familial Adenomatous Polyposis* disebabkan oleh kelainan genetik bawaan yang bersifat *autosomal dominant*, yaitu mutasi gen *Adenomatous Polyposis Coli* (APC) pada kromosom 5q21. Gen APC ini berfungsi sebagai

*tumor suppressor genes* dan dapat memodulasi pensinyalan *Wnt*. Ketika terjadi mutasi gen ini, fungsi kontrol siklus sel, migrasi, diferensiasi, dan apoptosis sel akan terganggu. Mutasi gen APC ini ditemukan juga pada 60% kasus CRC sporadik, tetapi masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk menyimpulkan apakah mutasi gen APC ini terjadi pada fase awal karsinogenesis kolorektal yang bersifat sporadik (Franklin *et al*, 2020; Glynn-Jones, Brown, Chau, & Moran, 2015).

*Attenuated Familial Adenomatous Polyposis (AFAP)* merupakan bentuk FAP dengan jumlah polip atau tumor < 100. Etiologi juga disebabkan oleh mutasi gen APC, tetapi terbatas hanya pada kedua ujung DNA, yaitu ujung 3' dan 5', sedangkan mutasi gen APC pada FAP terjadi pada bagian sentral DNA (Franklin *et al*, 2020; Glynn-Jones, Brown, Chau, & Moran, 2015).

**b. *Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer (HNPCC)***

*Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer (HNPCC)* merupakan bentuk bawaan yang paling sering ditemukan pada kasus CRC, yaitu sekitar 3-5% kasus CRC, dan dapat dibedakan dari FAP berdasarkan jumlah polip karena HNPCC memberikan manifestasi jumlah polip yang lebih sedikit dibandingkan FAP. *Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer* disebut juga *Lynch syndrome* karena karakteristik dan sindrom klinis HNPCC

pertama kali ditemukan oleh Lynch dkk (Franklin *et al*, 2020; Glynne-Jones, Brown, Chau, & Moran, 2015).

Kelainan genetik yang ditemukan pada HNPCC dikaitkan dengan MSI kromosom 2p, yaitu adanya insersi atau delesi pada *short tandem repeats* (STR) atau mikrosatelit kromosom yang berada sepanjang genom. Mutasi ditemukan pada gen *Mismatch Repair* (MMR), yaitu gen hMLH1 dan hMSH2 pada 90% kasus HNPCC, diikuti oleh gen hMSH6 dan hPMS2. Mutasi ini bersifat heterozigot dan CRC dapat berkembang dari *silencing* proses metilasi alel non mutan atau dari proses kehilangan alel (Franklin *et al*, 2020; Glynne-Jones, Brown, Chau, & Moran, 2015).

Konsekuensi fenotipik dari *gene silencing* adalah hilangnya protein MMR yang berakibat hilangnya kemampuan sel untuk memperbaiki replikasi DNA yang salah, sehingga akan terjadi akumulasi mutasi yang berujung pada proses karsinogenesis. Lebih dari 90% HNPCC terjadi akibat dari MSI-H, tetapi sekitar 15% pula kasus CRC sporadik disebabkan oleh MSI-H (Franklin *et al*, 2020).

### **c. *MUTYH-linked Adenomatous Polyposis* (MAP)**

*MUTYH-linked Adenomatous Polyposis* (MAP) merupakan varian bawaan ketiga yang ditemukan pada kasus CRC dan termasuk ke dalam sindrom poliposis terbaru karena pertama kali ditemukan pada tahun 2002. Manifestasi klinis MAP hampir mirip

dengan AFAP karena jumlah polip berkisar antara 10-1000 polip (Franklin *et al*, 2020).

Etiologi MAP disebabkan oleh mutasi pada gen yang mengkode enzim glikosilase DNA *mutY* (MUTYH). Enzim MUTYH berperan juga dalam perbaikan DNA. Ketika terjadi kerusakan oksidatif pada DNA, basa *guanine* (G) dapat mengalami modifikasi menjadi *8-oxoG* dan selanjutnya akan menyebabkan terjadinya kesalahan dalam replikasi DNA karena *8-oxoG* akan berpasangan dengan basa *adenine* (A), yang seharusnya berpasangan dengan basa *cytosine* (C). Enzim MUTYH ini berperan dalam proses penggantian *8-oxoG* kembali menjadi basa (G) yang intak. Mutasi pada gen yang mengkode enzim MUTYH akan menyebabkan basa *8-oxoG* tidak dapat dikenali, sehingga perbaikan DNA tidak terjadi. Mutasi ini ditemukan pada ekson 7 berupa substitusi asam amino Y179C dan pada ekson 13 berupa substitusi asam amino G496P. Mutasi mono-alel lebih sering ditemukan pada kasus CRC, yaitu sebesar 2%, dibandingkan dengan mutasi bi-alel yang hanya terjadi pada 0,3% kasus CRC. Akan tetapi, mutasi bi-alel akan memberikan risiko untuk terkena CRC sebanyak 28 kali lipat lebih besar dibandingkan dengan mutasi mono-alel (Franklin *et al*, 2020).

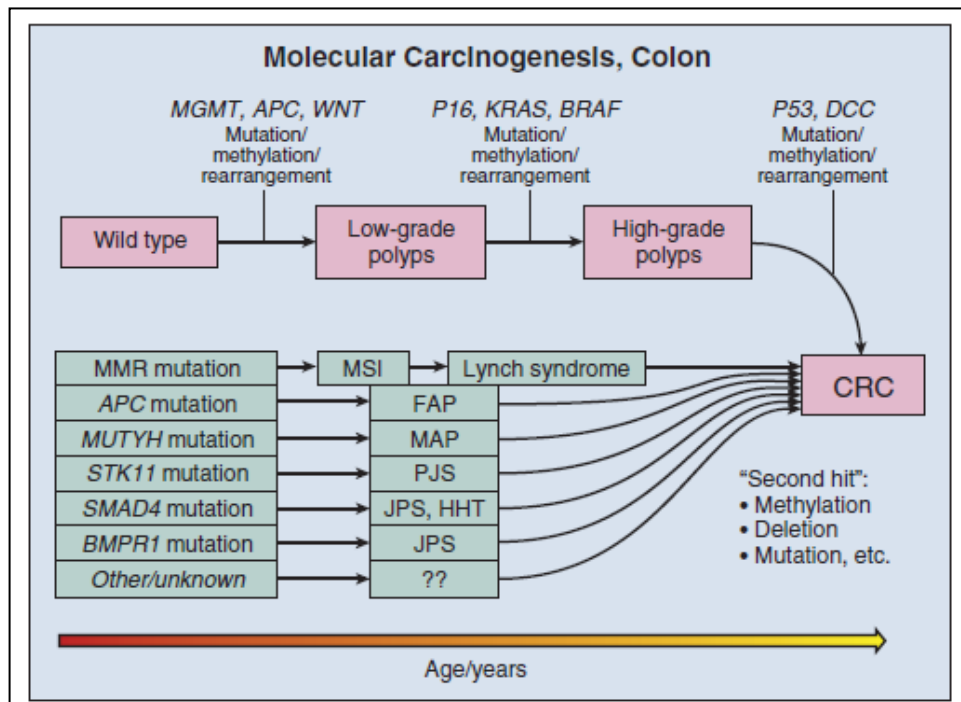
#### **d. Sindrom Poliposis Bawaan lainnya**

*Peutz-Jeghers Syndrome* (PJS) dan *juvenile polyposis*

*syndrome* merupakan varian bawaan keempat yang ditemukan pada kasus CRC. *Peutz-Jeghers Syndrome* disebabkan oleh mutasi pada gen yang mengkode enzim *serine/threonine kinase*, yaitu STK11 (LKB1). Gen ini terletak pada kromosom 19.3p13. Protein STK11 berperan penting dalam fase istirahat siklus sel, pensinyalan *wnt*, dan jalur *Tuberous Sclerosis Complex* (TSC), yaitu salah satu *tumour suppressor*. *Juvenile polyposis syndrome* terjadi akibat mutasi pada SMAD4 atau BMPR1A, yang berperan dalam jalur *transforming growth factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) atau *bone morphogenetic protein* (BMP) (Franklin *et al*, 2020).

Perkembangan polip dari *low grade* menjadi *high grade*, misalnya polip yang mengalami displasia atau permukaan adenoma menjadi tidak rata, selain karena bawaan genetik, juga disebabkan oleh mutasi, metilasi, atau delesi (*rearrangement*) beberapa gen pengendali yang disebut jalur “*second hit*”, misalnya mutasi/metilasi/*rearrangement* gen *K-ras*, *B-raf*, p53, p16, *O-6-Methylguanine-DNA methyltransferase* (MGMT), *Deleted in Colorectal Cancer* (DCC), *Wnt*, dan lain-lain. Patogenesis molekuler perkembangan CRC dapat dilihat pada Gambar 3 (Franklin *et al*, 2020).





Gambar 3. Patogenesis Molekuler CRC (Franklin *et al*, 2020)

Gen-gen pengendali yang mengalami gangguan genetik pada CRC secara garis besar dikelompokkan menjadi tiga kelompok gen, yaitu: (Perencevich, Inra, & Syngal, 2017)

- a. Onkogen atau *oncogenes*, yaitu gen *K-ras, src, c-myc, c-erbB-2*, dan *B-raf*. Gen *K-ras* dianggap sebagai onkogen yang paling berkontribusi dalam terjadinya CRC. Mutasi gen *K-ras* ditemukan pada sekitar 50% kasus CRC sporadik dan pada 50% kasus adenoma kolon yang berukuran besar (> 1 cm).
- b. Gen penekan tumor atau *tumor suppressor genes*, yaitu gen APC dan p53. Hilangnya fungsi *tumor suppressor genes* akibat mutasi gen-gen yang berperan sebagai *tumor suppressor genes* akan menyebabkan pertumbuhan sel menjadi tidak terkendali. Gen

APC selain terlibat pada FAP, ditemukan juga pada kasus CRC sporadik. Gangguan gen APC lebih banyak terjadi pada tahap awal proses karsinogenesis kolorektal, sedangkan gangguan gen p53 lebih banyak ditemukan pada tahap akhir proses karsinogenesis kolorektal.

- c. Gen perbaikan DNA atau *DNA mismatch repair* (MMR) genes, yaitu gen MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, dan PMS2. Gen ini berperan dalam memperbaiki susunan pasangan basa nukleotida yang salah selama replikasi DNA. Mutasi pada gen MMR ini banyak ditemukan pada sindrom *Lynch*, hanya sekitar 15% ditemukan pada kasus CRC sporadik.

## 5. Diagnosis

### a. Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik

Sebesar hampir 20% kasus CRC memberikan gejala dan tanda-tanda obstruksi saluran cerna. Gejala biasanya asimtomatik pada stadium awal CRC, atau berupa rasa tidak nyaman pada abdomen (kembung), disertai perubahan minor dari kebiasaan buang air besar (*change of bowel*), dengan dan tanpa perdarahan saluran cerna (Glynne-Jones, Brown, Chau, & Moran, 2015).

Karsinoma kolon sebelah kiri biasanya akan memberikan gejala dan tanda berupa konstipasi, diare, mual dan muntah, nyeri abdomen, penurunan berat badan, perdarahan saluran

cerna, dan gejala-gejala obstruktif saluran cerna. Sementara karsinoma kolon sebelah kanan cenderung memberikan gejala berupa rasa tidak nyaman dan benjolan seperti massa abdomen yang tidak khas, anemia akibat perdarahan kronik, kelelahan, dan penurunan berat badan. Khusus pada karsinoma rektal, dapat ditemukan perdarahan rektal, perubahan frekuensi defekasi, nyeri, dan anemia (Glynne-Jones, Brown, Chau, & Moran, 2015).

#### **b. Tes Skrining CRC**

Tes skrining bertujuan untuk menyaring penyakit CRC pada pasien yang tidak memiliki gejala, tetapi memiliki faktor risiko, dan diindikasikan pada individu dengan faktor risiko sedang maupun tinggi. Rekomendasi tes skrining harus dimulai sejak usia  $\geq 50$  tahun pada kelompok individu dengan faktor risiko sedang dan lebih dini pada kelompok individu dengan faktor risiko tinggi (American Cancer Society, 2018; Kemenkes, 2018).

Kriteria pasien atau individu dengan faktor risiko sedang, yaitu:  
(Kemenkes, 2018)

- 1) Individu yang berusia 50 tahun atau lebih
- 2) Individu yang tidak mempunyai riwayat CRC atau IBD
- 3) Individu tanpa riwayat keluarga yang mengalami CRC
- 4) Individu yang terdiagnosis adenoma atau CRC setelah berusia 60 tahun.

Sementara kriteria pasien yang termasuk faktor risiko tinggi,

yaitu: (Kemenkes, 2018)

- 1) Individu dengan riwayat polip adenomatosa
- 2) Individu dengan riwayat reseksi kuratif CRC
- 3) Individu dengan riwayat keluarga tingkat pertama mengalami CRC atau adenoma kolorektal
- 4) Individu dengan riwayat IBD yang lama
- 5) Individu dengan diagnosis atau kecurigaan sindrom HNPCC atau FAP.

Berdasarkan pedoman *American Cancer Society*, tes skrining CRC dikelompokkan menjadi 2 kelompok utama, yaitu: (American Cancer Society, 2018)

- 1) Analisis Feses: *Fecal Occult Blood Test* (FOBT), *Fecal Immunochemical Test* (FIT) dan tes DNA pada sampel feses (American Cancer Society, 2018).
- 2) Pemeriksaan Visual: melalui kolonoskopi atau radiologi, misalnya kolonografi. Pemeriksaan kolonoskopi telah dianggap sebagai *gold standard* skrining pasien CRC karena dapat melihat seluruh permukaan kolorektal dan mendeteksi adanya polip maupun kanker, serta dapat mengambil jaringan polip untuk dibiopsi (Wagner, 2017; American Cancer Society, 2018).

Tes skrining dapat pula dilakukan melalui pemeriksaan colok dubur atau *rectal touche* (RT) dan DNA pada sampel darah untuk

mendeteksi adanya mutasi DNA pada tumor invasif melalui metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Akan tetapi, pemeriksaan DNA tumor pada sampel darah tidak dapat digunakan untuk mendiagnosis polip stadium awal karena mutasi, misalnya pada gen APC, dapat terjadi pada banyak regio gen (Kemenkes, 2018; Franklin *et al*, 2020).

### **c. Pemeriksaan Laboratorium**

Beberapa pemeriksaan laboratorium yang dianjurkan pada pasien CRC, yaitu: (American Cancer Society, 2018)

#### **1) *Complete Blood Count* (CBC)**

Anemia normositik normokrom dapat ditemukan pada pasien CRC karena perdarahan saluran cerna yang bersifat kronik (American Cancer Society, 2018).

#### **2) Kimia Darah**

Pemeriksaan kimia darah berupa enzim-enzim hati penting dilakukan karena hepar merupakan organ yang paling sering menjadi tempat metastasis CRC (American Cancer Society, 2018).

#### **3) Penanda Tumor (*Tumour markers*)**

Penanda tumor (*tumour marker* atau *cancer biomarker*) normal diproduksi di dalam tubuh dengan kadar yang sedikit. Produksinya akan meningkat karena adanya sel tumor yang mengekspresikan penanda tumor dan melepaskannya ke

sirkulasi maupun sebagai respon sel-sel lain di dalam tubuh terhadap adanya kanker atau karsinoma. Penanda tumor dapat diukur dari substansi genetik, proteomik, seluler, maupun molekuler di dalam darah, urin, dan jaringan tubuh pasien (Manne *et al*, 2017).

Penanda tumor berdasarkan manfaat dan kegunaannya dikelompokkan menjadi beberapa kelompok kategori, yaitu: (Manne *et al*, 2017)

- a) Deteksi dini, yaitu sebagai alat bantu skrining pada pasien untuk mendeteksi sel kanker secara dini.
- b) Diagnostik, yaitu untuk menilai keberadaan sel kanker.
- c) Prognostik, yaitu untuk menilai harapan hidup pasien kanker atau menilai progresivitas sel kanker termasuk penyebarannya (metastasis) ke organ lain.
- d) Prediktif, yaitu untuk memprediksi atau memantau efektivitas obat-obatan maupun terapi yang diberikan pada pasien kanker.
- e) Target terapi, yaitu untuk mengidentifikasi target molekuler terapi dan menentukan penanda molekuler yang dapat dipengaruhi oleh terapi.

Penanda tumor pada CRC yang sudah rutin digunakan yaitu *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) dan *Cancer Antigen 19-9* (CA 19-9). Akan tetapi, kedua penanda tumor ini tidak dapat

digunakan dalam membantu untuk skrining CRC pada pasien karena sensitivitasnya yang sangat rendah pada CRC stadium awal. Kedua penanda tumor ini hanya dapat digunakan sebagai penanda prognostik dan prediktif, yaitu memantau perjalanan penyakit termasuk dalam menilai ada tidanya metastasis ataupun respon sel tumor dan tubuh setelah menjalani terapi pembedahan maupun pengobatan (kemoterapi) (Wagner, 2017; American Cancer Society, 2018).

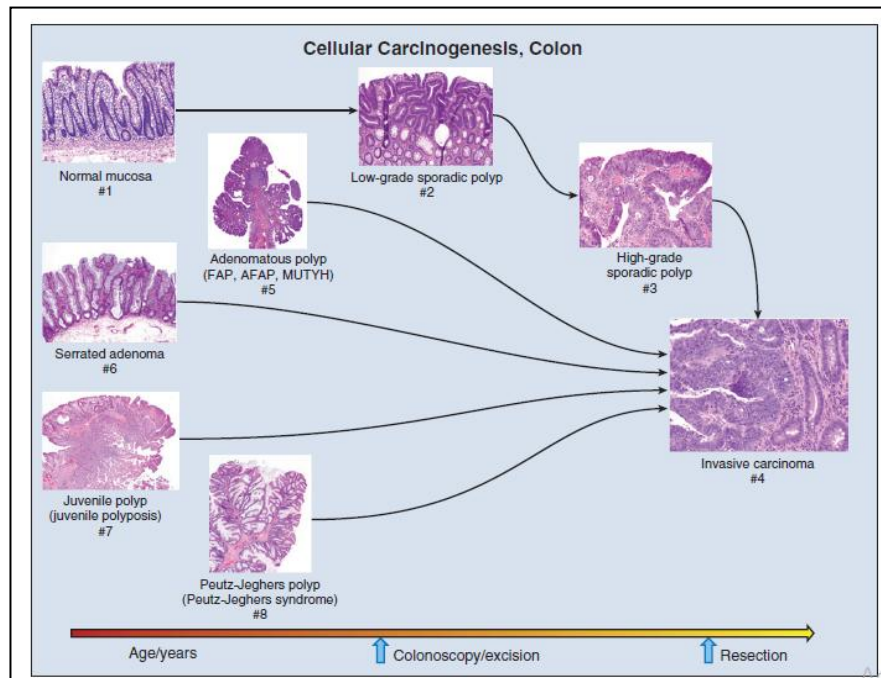
#### **d. Kolonoskopi Diagnostik**

Pemeriksaan kolonoskopi diagnostik sama seperti tindakan kolonoskopi pada tes skrining. Pemeriksaan ini dilakukan pada pasien yang memiliki gejala, atau ditemukan sesuatu yang abnormal pada tes skrining CRC (American Cancer Society, 2018).

#### **e. Biopsi dan Pemeriksaan Histopatologi**

Biopsi dan pemeriksaan histopatologi jaringan tumor di bawah mikroskop merupakan *gold standard* diagnostik CRC. Hasil pemeriksaan dapat dilihat pada gambar 4. Biopsi dapat dilakukan pada saat kolonoskopi atau tindakan pembedahan. Pemeriksaan genetik untuk mendeteksi mutasi gen juga dapat dilakukan menggunakan sampel jaringan, misalnya mutasi gen *K-ras*, *N-ras*, dan *B-raf*. Pemeriksaan gen MSI dan MMR juga dapat dilakukan menggunakan sampel jaringan dengan metode

imunohistokimia, misalnya mutasi gen hMLH1, hMLH2, hMSH6, dan hPMS2, yang biasa ditemukan pada sindrom *Lynch* (American Cancer Society, 2018; Glynne-Jones, Brown, Chau, & Moran, 2015).



Gambar 4. Karsinogenesis Jaringan Kolon pada Pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (H&E) (Franklin *et al*, 2020)

#### f. Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan radiologi dilakukan untuk menilai seberapa jauh penyebaran kanker dan memantau respon tubuh terhadap terapi. Beberapa pemeriksaan radiologi yang bisa dilakukan pada pasien CRC, yaitu: (American Cancer Society, 2018)

1) *Computed Tomography* (CT) scan dan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI)

Pemeriksaan *CT scan* dan MRI dapat melihat secara



detail gambaran organ-organ tubuh, sehingga metastasis ke hepar atau organ lain dapat diketahui dari pemeriksaan ini.

## 2) *Ultrasound*

Pemeriksaan *ultrasound* dapat berupa *abdominal ultrasound*, *endorectal ultrasound*, dan *intraoperative ultrasound*. Pemeriksaan *endorectal ultrasound* dapat dilakukan mendeteksi tumor kolorektal, sedangkan pemeriksaan *ultrasound* lainnya hanya untuk mendeteksi penyebaran kanker ke organ hepar.

## 3) *Chest X-Ray*

Pemeriksaan *Chest X-Ray* bertujuan untuk menilai penyebaran kanker ke paru-paru.

## 4) *Positron Emission Tomography (PET) scan*

Pemeriksaan *PET scan* menggunakan bahan radioaktif yang dimasukkan ke dalam pembuluh darah untuk melihat area di dalam tubuh yang berisiko berkembang menjadi kanker. Selain itu, *PET scan* juga dapat menilai penyebaran kanker ke organ-organ tubuh lainnya

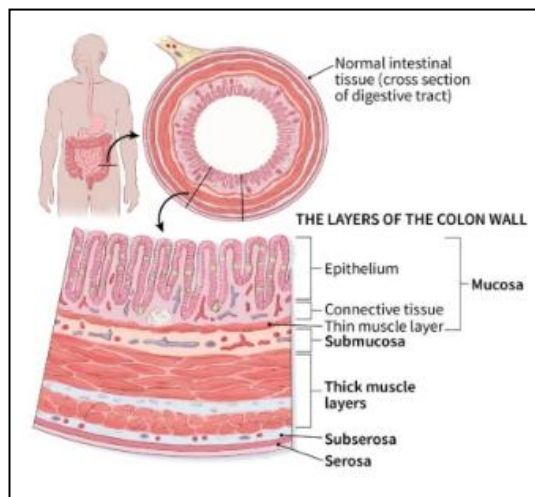
## 5) Angiografi

Angiografi juga bertujuan untuk melihat penyebaran tumor ke organ-organ, seperti hepar.

## **g. Staging**

*The American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging*

System mengeluarkan sistem TNM terbaru tahun 2018 untuk mengklasifikasi stadium CRC. Sistem ini disebut *pathologic* atau *surgical stage* karena jaringan tumor dinilai saat tindakan operasi dan sistem ini dinilai lebih akurat daripada *clinical staging* yang dinilai berdasarkan pemeriksaan fisik, biopsi, dan pemeriksaan radiologi sebelum tindakan operasi. (T) untuk menilai penetrasi tumor pada lapisan dinding kolon atau rektum (Gambar 5), (N) untuk menilai keterlibatan kelenjar getah bening, dan (M) untuk menilai metastasis. Tabel 2 memperlihatkan *staging* CRC berdasarkan sistem TNM dari AJCC (American Cancer Society, 2018).



Gambar 5. Lapisan Dinding Kolon (American Cancer Society, 2018)

Tabel 2. *Staging* CRC berdasarkan sistem TNM dari AJCC

Stadium	TNM	Deskripsi
0	Tis	Tumor atau karsinoma <i>in situ</i> (intra-mukosa)
	N0	Kelenjar getah bening tidak terlibat
	M0	Metastasis tidak ada

I	T1	Tumor melewati lapisan muskularis mukosa atau hingga submukosa (T1), atau tumor sampai ke	
	T2	lapisan muskularis (T2)	
	N0	Kelenjar getah bening tidak terlibat	
	M0	Metastasis tidak ada	
IIa	T3	Tumor mencapai lapisan terluar dinding kolon atau rektum, tetapi belum menembus hingga keluar lapisan tersebut	
	N0	Kelenjar getah bening tidak terlibat	
	M0	Metastasis tidak ada	
IIb	T4a	Tumor menembus lapisan terluar kolon atau rektum hingga peritoneum viseralis, tetapi belum mencapai organ atau jaringan sekitar	
	N0	Kelenjar getah bening tidak terlibat	
	M0	Metastasis tidak ada	
IIc	T4b	Tumor mencapai jaringan atau organ sekitar kolon atau rektum	
	N0	Kelenjar getah bening tidak terlibat	
	M0	Metastasis tidak ada	
IIIa	T1	Tumor melewati lapisan muskularis mukosa atau hingga submukosa (T1), atau tumor sampai ke	
	T2	lapisan muskularis (T2)	
	N1	1-3 kelenjar getah bening terdekat terlibat (N1), atau	
	N1c	atau hanya mengenai area lemak di sekitar kelenjar getah bening (N1c)	
	M0	Metastasis tidak ada	
	ATAU		
	T1	Tumor melewati lapisan muskularis mukosa hingga submukosa	
	N2a	4-6 kelenjar getah bening terdekat terlibat	
	M0	Metastasis tidak ada	
	IIIb	T3	Tumor mencapai lapisan terluar dinding kolon atau rektum (T3), atau tumor menembus lapisan
T4a		terluar kolon atau rektum hingga peritoneum viseralis, tetapi belum mencapai organ atau jaringan sekitar (T4a)	
N1		1-3 kelenjar getah bening terdekat terlibat (N1a atau	
N1c		atau N1b), atau hanya mengenai area lemak di sekitar kelenjar getah bening (N1c)	
M0		Metastasis tidak ada	
ATAU			
T2		Tumor sampai ke lapisan muskularis (T2) atau	
	atau lapisan terluar dinding kolon atau rektum (T3)		

	T3	
	N2a	4-6 kelenjar getah bening terdekat terlibat
	M0	Metastasis tidak ada
	ATAU	
	T1	Tumor melewati lapisan muskularis mukosa atau hingga submukosa (T1), atau tumor sampai ke
	T2	lapisan muskularis (T2)
	N2b	7 atau lebih kelenjar getah bening terdekat terlibat
	M0	Metastasis tidak ada
IIIc	T4a	Tumor menembus lapisan terluar kolon atau rektum hingga peritoneum viseralis, tetapi belum mencapai organ atau jaringan sekitar
	N2a	4-6 kelenjar getah bening terdekat terlibat
	M0	Metastasis tidak ada
	ATAU	
	T3	Tumor mencapai lapisan terluar dinding kolon atau rektum (T3), atau tumor menembus lapisan
	T4a	terluar kolon atau rektum hingga peritoneum viseralis, tetapi belum mencapai organ atau jaringan sekitar (T4a)
	N2b	7 atau lebih kelenjar getah bening terdekat terlibat
	M0	Metastasis tidak ada
	ATAU	
	T4b	Tumor mencapai jaringan atau organ sekitar kolon atau rektum
	N1	Terdapat minimal 1 kelenjar getah bening atau terdekat terlibat atau area lemak di sekitar
	N2	kelenjar getah bening
	M0	Metastasis tidak ada
IVa	<i>Any T</i>	Tumor dapat atau tidak tumbuh melewati dinding kolon atau rektum
	<i>Any N</i>	Tumor dapat atau tidak menyebar ke kelenjar getah bening
	M1a	Metastasis ke salah satu organ jauh (hepar atau paru-paru) atau ke kelenjar getah bening yang lokasinya jauh dari tumor tetapi masih berada di dalam peritoneum
IVb	<i>Any T</i>	Tumor dapat atau tidak tumbuh melewati dinding kolon atau rektum
	<i>Any N</i>	Tumor dapat atau tidak menyebar ke kelenjar getah bening
	M1b	Metastasis ke tempat yang jauh dari peritoneum (> 1 organ maupun kelenjar getah bening)

IVc	<i>Any T</i>	Tumor dapat atau tidak tumbuh melewati dinding kolon atau rektum
	<i>Any N</i>	Tumor dapat atau tidak menyebar ke kelenjar getah bening
	M1b	Metastasis ke tempat yang jauh dari peritoneum (> 1 organ maupun kelenjar getah bening)

Sumber : *Colorectal Cancer* (American Cancer Society, 2018)

*Staging* derajat CRC dengan menggunakan sistem TNM merupakan prediktor *outcome* yang paling akurat bagi pasien CRC. Tabel 3 memperlihatkan *staging* CRC dan perkiraan *5-year disease free survival* masing-masing stadium (American College of Physicians, 2015).

Tabel 3. Perkiraan *5-year Disease Free Survival* masing-masing Stadium CRC

Stadium	Deskripsi	Perkiraan <i>5-year Disease Free Survival</i>
I	Tumor terlokalisir, tidak menginvasi keluar dinding usus (T1, T2); kelenjar getah bening tidak terlibat (N0)	90%-95%
II	Tumor menginvasi keluar dinding usus dan dapat mencapai jaringan lemak perikolon atau perirektal (T3, T4); kelenjar getah bening tidak terlibat (N0)	70%-85%
III	Satu atau lebih kelenjar getah bening terlibat (N1, N2); T1, T2, T3, atau T4	25%-70%
IV	Metastasis ke organ lain (M1); N1 atau N2; T1, T2, T3, atau T4	0%-10%

Sumber: *Medical Knowledge Self-Assessment Program: Hematology and Oncology* (American College of Physicians, 2015)

## B. *Carcinoembryonic Antigen* (CEA)

### 1. Definisi

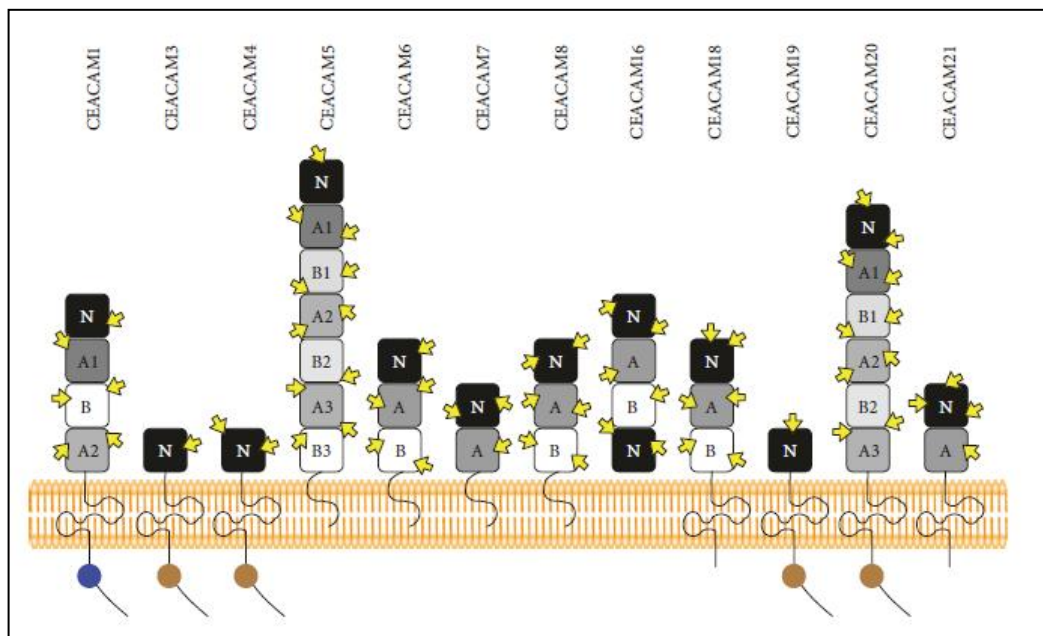
*Carcinoembryonic Antigen* (CEA) merupakan *oncofetal cell-surface-anchored glycoprotein* dengan berat molekul 180 kDa. Awalnya

CEA hanya diekspresikan dalam jumlah minimal pada permukaan sel yang normal, tetapi kemudian akan dilepaskan ke sirkulasi jika ekspresinya dari sel meningkat, misalnya pada sebagian besar tumor *solid*. *Carcinoembryonic Antigen* berperan dalam mengatur fungsi autokrin pada siklus dan diferensiasi sel kanker (Mariampillai *et al*, 2017; Bramswig *et al*, 2013).

*Carcinoembryonic Antigen* pertama kali diisolasi pada tahun 1965 dari jaringan kolon manusia dan merupakan produk dari sel epitel kolumnar dan sel goblet pada jaringan kolon. Komposisi CEA sebagian besar terdiri atas karbohidrat, yaitu mannosa, galaktosa, N-asetilglukosamin, fruktosa, dan asam sialat. Waktu paruh CEA antara 3-11 hari, yaitu sekitar 7 hari. Protein CEA sebenarnya sudah mulai ditemukan dari masa perkembangan fetus, yaitu pada mukosa dan jaringan gastrointestinal fetus (Al-Shuneigat, Mahgoub & Hug, 2011; Mariampillai *et al*, 2017).

*Carcinoembryonic Antigen* termasuk ke dalam kelompok imunoglobulin dan memiliki 29 gen atau *pseudo*-gen. Sekitar 18 gen CEA yang diekspresikan dan beberapa gen CEA juga diekspresikan pada hewan mamalia, seperti tikus dan anjing. Gen CEA dikelompokkan menjadi tiga kelompok berdasarkan kemiripan rantai DNA dan fungsinya, yaitu kelompok *CEA-related cell adhesion molecule* (CEACAM), *pregnancy-specific glycoprotein* (PSG), dan *pseudo*-gen (Lee & Lee, 2017).

Kelompok CEACAM memiliki satu *N-terminal domain* dan maksimum 6 *disulfide-linked internal domains*. CEACAM terdiri atas 12 protein yang dapat dilihat pada gambar 6, yaitu CEACAM 1, 3-8, 16, 18-21. Struktur *N-terminal domain* mirip dengan *antigen recognition domain* pada imunoglobulin, sedangkan struktur *domain* lain mirip dengan *C2-type domain* pada imunoglobulin. *Domain* ekstraseluler kelompok CEACAM secara homofilik dan heterofilik dapat berfungsi sebagai molekul atau reseptor adhesi sel dan CEACAM 5 yang dikenal sebagai penanda tumor CEA (Lee & Lee, 2017).



Gambar 6. Gambar Skematik Kelompok CEACAM: panah kuning menunjukkan tempat glikosilasi. (Lee & Lee, 2017)

Peran CEA berkaitan dengan interaksi antar sel, adhesi sel, respon imun, dan proses metastasis ke organ hepar. *Carcinoembryonic Antigen* diekspresikan secara berlebihan pada banyak jenis kanker dan

berbagai kondisi atau penyakit yang dapat dilihat pada tabel 4 (Lee & Lee, 2017; Diaconu *et al*, 2016).

Tabel 4. Contoh Penyakit atau Kondisi yang dapat Menyebabkan Peningkatan Kadar CEA dalam Darah

<b>Kelompok Penyakit</b>	<b>Contoh Penyakit atau Kondisi</b>
Jinak	Gastritis, ulkus peptikum, divertikulitis, pankreatitis, penyakit hepar, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), diabetes, perokok
Ganas	Karsinoma kolorektal, payudara, paru-paru, gaster, pankreas, kolangiokarsinoma

Sumber: *Romanian Journal of Military Medicine* (Diaconu *et al*, 2016)

## **2. *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) pada Karsinoma Kolorektal**

*Carcinoembryonic Antigen* (CEA) merupakan produk dari sel epitel kolumnar dan sel goblet jaringan kolon normal. Produksi CEA akan meningkat pada kondisi jaringan kolon yang abnormal, terutama keganasan. Penanda tumor CEA merupakan salah satu penanda tumor yang paling banyak digunakan sejak lama untuk memantau rekurensi tumor setelah tindakan pembedahan serta untuk menilai prognosis penyakit. Beberapa penanda tumor lain telah banyak ditemukan, tetapi CEA masih menjadi penanda tumor yang paling sensitif dan dipercaya untuk CRC (Al-Shuneigat, Mahgoub & Hug, 2011; Lee & Lee, 2017).

Peningkatan kadar CEA di dalam serum merupakan faktor penting untuk menentukan *staging* CRC dan strategi pengobatan. Sel CRC dengan peningkatan ekspresi CEA yang berlebihan pada seluruh permukaan sel akan beredar di sirkulasi pembuluh darah, masuk ke hepar, dan menginisiasi terjadinya proses metastasis CRC ke hepar.



Selain ke organ hepar, CEA dapat pula masuk ke paru-paru dan memicu terjadinya metastasis CRC ke paru-paru (Lee & Lee, 2017).

Beberapa tahapan patomekanisme peran CEA dalam proses metastasis CRC ke organ hepar, yaitu: (Lee & Lee, 2017).

a. Kelangsungan hidup sel tumor yang dipengaruhi oleh CEA

Sebagian besar sel, kecuali sel yang berada di dalam sirkulasi darah, membutuhkan matriks ekstraseluler atau *extracellular matrix* (ECM) yang menunjang proses pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel. Jika sel berada jauh dari ECM, polaritas sel akan terganggu dan akhirnya sel akan mengalami anoikis atau proses apoptosis yang diinduksi oleh terpisahnya sel dari lingkungan sekitarnya seperti ECM.

*Carcinoembryonic Antigen* pada permukaan sel CRC akan melindungi sel tersebut untuk mengalami anoikis melalui ikatan CEA dengan *Death Receptor 5* (DR5), sehingga sinyal yang menginduksi terjadinya anoikis pada aktivitas *caspase-8* akan diblok pada sel CRC. *Carcinoembryonic Antigen* dapat juga berinteraksi langsung dengan *TGF- $\beta$  type I receptor* (TBRI). Interaksi ini akan mengganggu jalur pensinyalan *TGF- $\beta$*  dan meningkatkan proliferasi sel tumor (Gambar 7).

b. Sel tumor melalui CEA berikatan dengan *heterogeneous nuclear Ribonucleoprotein M4* (hnRNP M4) pada sel *Kupffer* di hepatosit dan

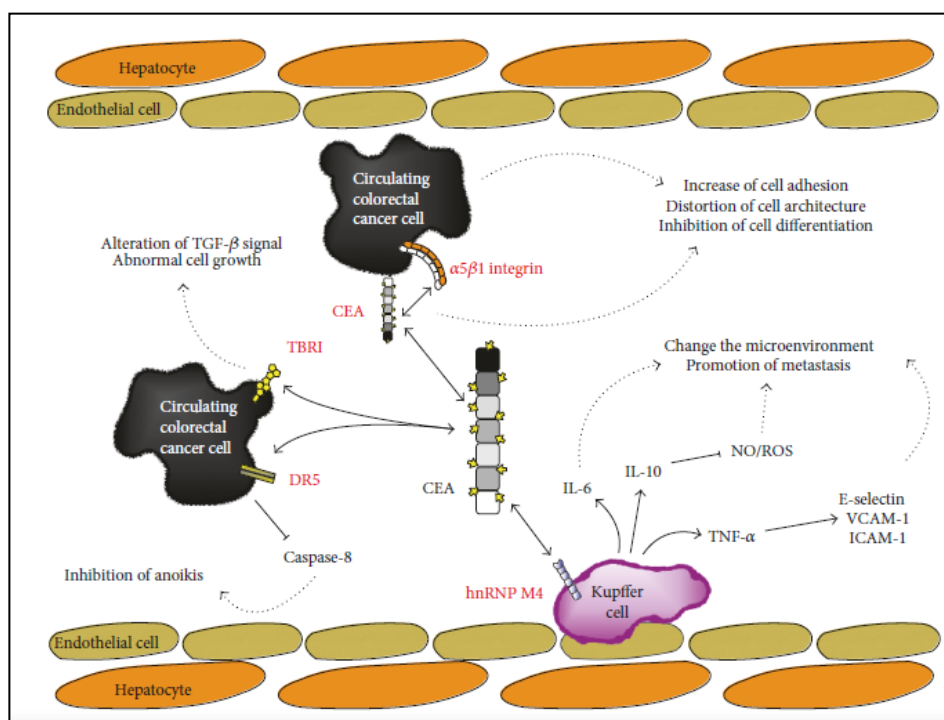
mengaktivasi sel *Kupffer* yang menandakan terjadinya proses metastasis.

Sel *Kupffer* yang terdapat baik di hepatosit maupun di alveolus paru-paru mengekspresikan protein hnRNP M4 pada permukaan selnya yang berperan sebagai reseptor CEA. Sel *Kupffer* kemudian teraktivasi setelah berinteraksi dengan CEA dan akan melepaskan sitokin-sitokin mediator inflamasi, seperti interleukin- (IL-) 1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , *platelet activating factor* (PAF), *monocyte chemotactic protein 1* (MCP-1), *macrophage inflammatory protein 1* (MIP-1), *matrix metalloproteinase 1* (MMP-1), MMP-7, dan MMP-13.

Interleukin-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$  akan meningkatkan adhesi sel CRC terhadap sel endotel melalui peningkatan ekspresi dari molekul yang berperan untuk adhesi sel di endotel, seperti *Intercellular Adhesion Molecule 1* (ICAM-1), *Vascular Cell Adhesion Molecule 1* (VCAM-1), dan *E-selectin*. Sel CRC yang menetap di hepar akan meningkatkan produksi *nitric oxide* (NO) dan *reactive oxygen species* (ROS) untuk membersihkan sel tumor. Interleukin-10 akan berperan dalam menghambat pembersihan sel tumor oleh NO dan ROS. Interleukin-6 akan mempromosikan proses metastasis melalui *hepatocyte growth factor* (HGF) (Gambar 7).

c. Aktivasi *Cell Adhesion-Related Proteins* oleh CEA

*Carcinoembryonic Antigen* pada membran sel CRC merupakan *Glycosylphosphatidylinositol* (GPI) yang terhubung dengan protein pada membran sel, sehingga disebut *GPI-linked CEA* yang berperan dalam adhesi molekul antar sel. Protein CEA pada permukaan sel CRC akan mengganggu struktur jaringan dan menghambat proses diferensiasi serta anoikis sel. Protein *GPI-linked CEA* dan integrin  $\alpha 5\beta 1$  pada membran sel CRC akan berikatan dengan fibronektin dan mengaktifasi jalur pensinyalan melalui aktivitas *phosphatidylinositol-3-kinase* (PI3K) dan AKT yang berperan dalam regulasi siklus sel, yaitu proliferasi dan apoptosis sel (Gambar 7).



Gambar 7. Patomekanisme Peran CEA pada Proses Metastasis CRC ke Organ Hepar. (Lee & Lee, 2017)

### **C. Cancer Antigen 72-4 (CA 72-4)**

#### **1. Definisi**

*Cancer Antigen* atau *Carbohydrate Antigen 72-4* (CA 72-4) pertama kali diperkenalkan oleh dr. Jeffrey Schlom pada awal tahun 1980-an sebagai antigen yang dapat bereaksi dengan antibodi monoklonal yang berasal dari tikus yang diimunisasi dengan membran jaringan atau sel karsinoma *mammae* yang metastasis ke hepar. Antigen CA 72-4 merupakan determinan antigen *Tumor Associated Antigen 72* (TAG 72), yaitu kelompok *1 MDa mucine-like glycoprotein complex*, yang dapat dikenali oleh antibodi monoklonal B72.3 dan CC-49. Berat molekul TAG 72 sebesar 48 kDa. Peningkatan kadar CA 72-4 di dalam darah telah dilaporkan terjadi pada beberapa penyakit keganasan, seperti karsinoma pankreas, gaster, empedu, kolon, payudara, ovarium, serviks, dan endometrium. Sensitivitas tertinggi penanda tumor CA 72-4 ditemukan pada karsinoma traktus gastrointestinal dan ovarium (Mariampillai *et al*, 2017; Mybiosource, 2006).

Peningkatan ekspresi CA 72-4 jarang ditemukan pada jaringan normal dan penyakit jinak. Akan tetapi, beberapa penyakit, seperti reumatik atau kista ovarium, dapat ditemukan peningkatan ekspresi CA 72-4. Beberapa penelitian menunjukkan spesifisitas CA 72-4 mencapai lebih dari 95% pada penyakit keganasan gastrointestinal dan ovarium. Selain itu, CA 72-4 juga memiliki korelasi yang baik dengan stadium

dan perkembangan ukuran tumor sehingga CA 72-4 merupakan penanda tumor yang baik digunakan untuk memantau perjalanan penyakit karsinoma gastrointestinal, termasuk setelah terapi (Mariampillai *et al*, 2017; Mybiosource, 2006; Tecan, 2015).

## **2. Cancer Antigen 72-4 (CA 72-4) pada Karsinoma Kolorektal**

Beberapa penelitian penanda tumor CA 72-4 pada CRC sudah ada yang dipublikasikan. Studi Sun dkk pada tahun 2017 menunjukkan adanya peningkatan yang signifikan kadar CA 72-4 di dalam serum pasien dengan CRC stadium lanjut yang sudah mengalami metastasis ke sistem limfatik maupun ke organ lain. (Sun *et al*, 2014; Kuang *et al*, 2020).

Penanda tumor CA 72-4 berperan penting dalam perkembangan sel tumor dan dapat dijadikan penanda prognostik pada pasien CRC, terutama pada pasien CRC yang memiliki kadar CEA yang normal. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Zhu dkk pada tahun 2014 yang melaporkan konsentrasi CA 72-4 berkorelasi positif dengan *staging* tumor pada CRC. Penanda tumor CA 72-4 dapat membantu untuk memantau perjalanan penyakit dan prognosis pasien CRC. Akan tetapi, mekanisme hubungan antara CA 72-4 dan prognosis CRC masih belum jelas, terutama pada pasien CRC yang memiliki kadar CEA normal (Zhu *et al*, 2014; Kuang *et al*, 2020).

Penanda tumor CA 72-4 berdasarkan beberapa hasil penelitian berperan dalam mekanisme regulasi adhesi sel tumor termasuk dalam

proses metastasis sel tumor. Akan tetapi, mekanisme spesifik peran CA 72-4 dalam proses adhesi dan metastasis sel tumor masih harus diteliti lebih lanjut, termasuk pada karsinoma lain, seperti karsinoma pankreas dan gaster (Liu, Zhu, & Liu, 2015).