

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Berdasarkan histogenesisnya, tumor pancreas dibagi menjadi epithelial atau exocrine dan nonepithelial atau endocrine. Epithelial atau exocrine tumor meliputi pancreatic ductal adenocarcinoma, acinar cell carcinoma, pancreatoblastoma, cystadenokarsinoma, dan solid pseudopapillary neoplasms. (Luchini *et al.*, 2020; Schawkat *et al.*, 2020). Adenokarsinoma pancreas adalah kanker pancreas dan keganasan non endokrin yang paling sering dan dikaitkan dengan prognosis yang buruk dan angka kematian yang tinggi. Tingkat kelangsungan hidup secara keseluruhan hanya 6%. Adenokarsinoma pancreas merupakan penyebab kematian nomor 4 di Amerika Serikat. Reseksi bedah adalah satu-satunya pilihan saat ini untuk penyembuhan, tetapi hanya 20% kanker pancreas yang dapat dioperasi pada saat diagnosis. Kerja sama yang erat di antara berbagai spesialisasi, termasuk ahli bedah, ahli onkologi, ahli onkologi radiasi, ahli patologi, dan ahli radiologi, sangat penting untuk peluang bertahan hidup pada pasien dengan *resectable disease* dan *borderline resectable disease*. Lebih dari 90% adenokarsinoma pancreas adalah pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), dengan tipe lainnya adalah cystadenocarcinoma dan acinar cell carcinoma (ACC). Dua pertiganya muncul di caput pancreas; sepertiganya muncul di bagian lainnya (corpus dan cauda pancreas). (Puckett and Garfield, 2025)

Prevalensi lokasi ca pancreas lebih banyak pada caput dan menyumbang antara 60 dan 70% kasus sedangkan diagnosis carcinoma caput pancreas adalah proses yang sangat teliti; hal ini disebabkan oleh lokasi pancreas. Pancreas terletak jauh di dalam abdomen dan dikelilingi oleh organ-organ internal lainnya, sehingga tumor pada pancreas tidak terlihat selama tahap awal. Penelitian telah menunjukkan bahwa 80-85% tumor didiagnosis selama tahap akhir, sehingga sulit untuk diobati. Diagnosis dini carcinoma caput pancreas bergantung pada posisi tumor di dalam abdomen. (Singh and Sawal, 2024). Meskipun teknik diagnostik yang lebih baru telah meningkatkan akurasi untuk mendeteksi tumor ini, tidak ada terobosan signifikan yang

dibuat dalam menemukan kanker 'awal'. Sebagian besar tumor terlambat didiagnosis dan sekitar 85% tumor tidak dapat dioperasi pada saat diagnosis. Ketepatan diagnosis imaging pada pasien yang datang pertama kali untuk melakukan pemeriksaan sangat penting untuk mendukung penanganan lebih lanjut yang tepat. (Francis, 2003; Cho *et al.*, 2011; Khasawneh *et al.*, 2023)

Peran pencitraan pada pasien dengan suspek carcinoma pancreas adalah mengkonfirmasi dan menentukan stadium tumor, menentukan apakah tumor dapat direseksi atau tidak dan mengexclude carcinoma pancreas pada pasien dengan gejala yang mengarah pada penyakit. (Francis, 2003). Penanda serum yang paling banyak digunakan adalah CA 19-9, yang juga meningkat pada pasien dengan keganasan lain (gaster, usus besar, dan biliary tree) dan dapat meningkat pada kondisi benign yang meliputi pancreatitis, hepatitis, kolangitis akut, obstruksi empedu, dan sirosis. Sensitivitas dan spesifisitas untuk adenokarsinoma duktus pancreas (menggunakan cut off 37 U / mL) telah dilaporkan masing-masing sebesar 81-85% dan 85-90%. Dalam suatu penelitian didapatkan bahwa nilai preoperative Ca 19-9 berhubungan erat dengan staging dari adenocarcinoma itu sendiri, semakin tinggi staging maka semakin tinggi kadar Ca 19-9 sementara staging hanya bisa dilakukan berdasarkan CT Scan abdomen. CT merupakan pilihan terbaik untuk diagnosis PDAC, berkat ketersediaannya yang luas dan akurasi diagnostik yang tinggi, dengan sensitivitas yang dilaporkan mencapai 89–97%. (Bilreiro *et al.*, 2024). Karena reseksi bedah adalah terapi utama maka langkah berikutnya yang harus dilakukan adalah menentukan apakah pasien ini masuk dalam resectable, borderline atau unresectable disease sehingga pembedahan bisa dilakukan. Imaging memiliki peran utama dalam hal ini untuk melihat perluasan tumor dan keterlibatan vascular. Temuan keterlibatan arteri dan vena telah dijelaskan dengan baik dalam literatur dan dirinci dalam beberapa publikasi. Radiologist saat ini harus mampu menerjemahkan temuan ini menjadi penilaian akurat status reseksi. Sebuah lesi dianggap “resectable” jika tidak ada kontak tumor dengan arteri coeliacus (CA), arteri mesenterica superior (SMA), atau arteri hepatica communis (CHA) dan tidak ada kontak dengan vena mesenterica superior (SMV), vena porta (PV), atau kontak <180 derajat tanpa deformitas. Lesi caput pancreas dianggap “borderline resectable” jika terdapat kontak

dengan CHA tanpa keterlibatan bifurkasio arteri hepatica, kontak <180 derajat dengan SMA, kontak solid dengan varian anatomi arteri atau SMV atau kontak PV >180 derajat dengan deformitas tetapi vena dapat direseksi dan rekonstruksi, atau kontak dengan vena cava inferior. Untuk lesi corpus atau cauda, kontak solid dengan CA <180 derajat, kontak solid >180 derajat tanpa kontak aorta, dan arteri gastroduodenal yang intak dianggap sebagai borderline resectable. Tumor dianggap “locally advance” jika terdapat kontak >180 derajat dengan SMA atau CA baik di corpus atau cauda atau kontak aorta, atau SMV/PV yang tidak dapat direkonstruksi (Gore, 2021). Dalam beberapa studi didapatkan bahwa terdapat korelasi positif antara resectabilitas ca pancreas dengan kadar CA 19-9 dimana kadar Ca 19-9 pada pasien unresectable lebih tinggi dibandingkan pasien yang resectable. (Ballehaninna and Chamberlain, 2011)

Perlu diketahui bahawa walaupun Ca 19-9 adalah penanda tumor utama pada carcinoma pancreas namun penderita dengan genotype Lewis A⁻B⁻ bisa memberikan hasil CA 19-9 negative palsu bahkan pada lesi yang advance (Scarà, Bottoni and Scatena, 2015), sehingga perlu dipertimbangkan penanda tumor yang lain sebagai pendukung saat diagnosis akan ditegakkan, maka dalam penelitian ini kami menggunakan alkali fosfatase sebagai salah satu tumor marker untuk carcinoma pancreas terutama jika hasil Ca 19-9 dalam batas normal karena terdapat peningkatan kadar alkali fosfatase pada pasien dengan carcinoma pancreas. (Jiang, Zeng and He, 2023)

CT Scan cukup sensitif dan spesifik untuk mendiagnosa carcinoma pancreas sedangkan Ca 19-9 merupakan marker yang cukup sensitif dengan kelainan ductus biliaris dan pancreas walaupun ia bisa meningkat pada beberapa kondisi lainnya. Semakin banyak sel kanker maka kadar Ca 19-9 akan semakin meningkat, hal ini akan menjadi petunjuk dalam menentukan staging. Semakin banyak sel kanker maka ukuran yang didapat (T) pada pemeriksaan CT Scan juga akan semakin besar, maka kemungkinan sel telah mengencase vascular juga semakin besar atau bahkan sel kanker telah melakukan metastasis sehingga pengangkatan tumor tidak bisa dilakukan (unresectable), begitu pula sebaliknya. Pada beberapa kasus carcinoma pancreas kadar Ca 19-9 adalah normal sehingga penting untuk menggunakan

pemeriksaan lain yang bisa dijadikan marker untuk kondisi keganasan pada pancreas dalam hal ini kami menggunakan alkali fosfatase yang secara teori juga bisa meningkat pada kasus carcinoma pancreas. Hingga saat ini belum ada penelitian yang menekankan secara khusus korelasi diagnosis, staging dan resectabilitas carcinoma pancreas berdasarkan CT Scan abdomen terhadap kadar Ca 19-9 dan alkali fosfatase. Mengingat penanganan carcinoma pancreas masih menjadi tantangan hingga saat ini maka kami merasa penting untuk meneliti korelasi diagnosa, staging dan resectabilitas carcinoma pancreas berdasarkan CT Scan abdomen dengan kadar Ca 19-9 dan alkali fosfatase agar semakin dini diagnosa ditegakkan, serta staging dan resectabilitas ditentukan maka penanganan bisa dilakukan lebih cepat dan angka kelangsungan hidup pasien bisa meningkat.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang diuraikan di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

Apakah terdapat korelasi antara diagnosis, staging dan resectabilitas carcinoma pancreas berdasarkan ct scan abdomen dengan kadar Ca 19-9 dan alkali fosfatase ?

1.3 Hipotesis penelitian

1. Pasien dengan carcinoma pancreas akan mengalami peningkatan kadar Ca 19-9 dalam darah
2. Pasien dengan carcinoma pancreas akan mengalami peningkatan kadar alkali fosfatase dalam darah
3. Terdapat korelasi antara staging carcinoma pancreas dengan kadar Ca 19-9 dan alkali fosfatase
4. Terdapat korelasi antara resectabilitas carcinoma pancreas dengan kadar Ca 19-9 dan alkali fosfatase

1.4 Tujuan penelitian

1.4.1 Tujuan umum

Menilai korelasi Diagnosis, staging dan resectabilitas carcinoma pancreas berdasarkan CT scan abdomen terhadap kadar Ca 19-9 dan alkali fosfatase

1.4.2 Tujuan khusus

1. Mendiagnosis carcinoma pancreas dan menilai karakteristiknya berdasarkan CT Scan abdomen dengan kontras pada pasien RS Wahidin Sudirohusodo
2. Menilai staging carcinoma pancreas berdasarkan CT Scan abdomen dengan kontras pada pasien RS Wahidin Sudirohusodo
3. Menilai resectabilitas carcinoma pancreas berdasarkan CT Scan abdomen dengan kontras pada pasien RS Wahidin Sudirohusodo
4. Menilai kadar Ca 19-9 pada pasien carcinoma pancreas
5. Menilai kadar alkali fosfatase pada pasien carcinoma pancreas
6. Menganalisis korelasi diagnosis, staging dan resectabilitas carcinoma pancreas berdasarkan CT scan abdomen terhadap kadar Ca 19-9 dan alkali fosfatase

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Pengembangan ilmu

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan/dasar bagi pengembangan penelitian selanjutnya, khususnya di bidang carcinoma pancreas

1.5.2 Aplikatif

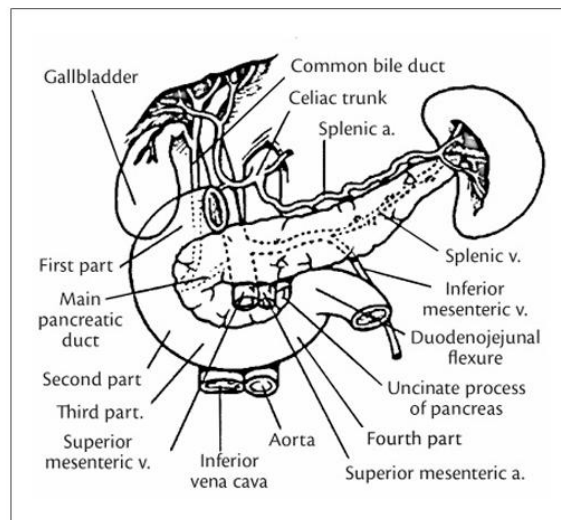
- a. Menjadikan hasil korelasi diagnosis, staging dan resectabilitas CT scan abdomen terhadap Ca 19-9 sebagai acuan dalam tindakan pengobatan lebih lanjut
- b. Menjadikan pemeriksaan alkali fosfatase sebagai biomarker kedua yang bisa dijadikan acuan dalam penegakkan diagnosis, staging dan resectabilitas carcinoma pancreas terutama pada pasien dengan kadar Ca 19-9 yang normal

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Anatomi Pancreas

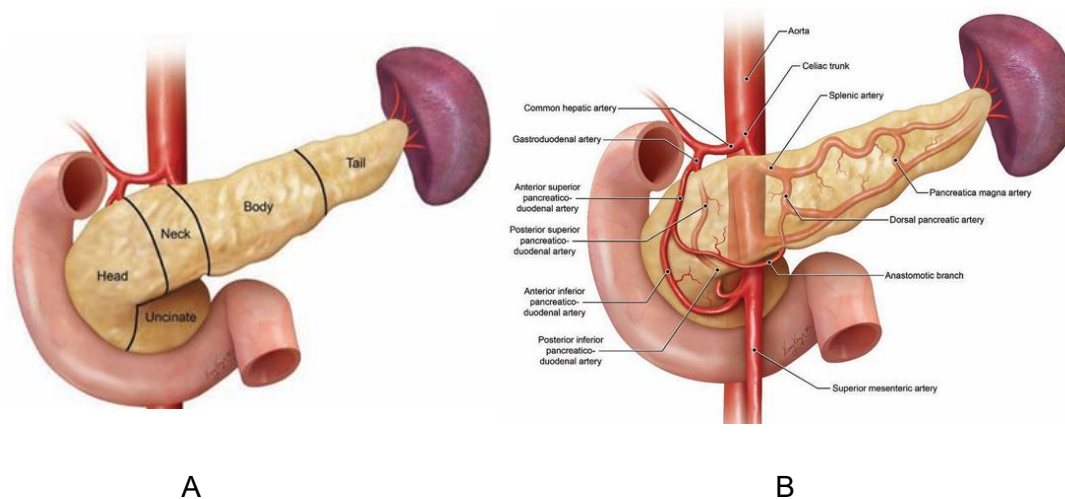
Pancreas adalah kelenjar pencernaan paling besar yang memanjang, terletak di retroperitoneum, melintasi corpus vertebra L1 dan L2 pada dinding posterior abdomen. Pancreas terletak secara transversal di upper abdomen, di antara duodenum di sebelah kanan dan limpa di sebelah kiri. Pancreas dibagi menjadi caput, collum, corpus, dan dan cauda. Bagian caput terletak di atas vena cava inferior dan vena renalis, dan dikelilingi oleh C loop duodenum. Cauda pancreas membentang hingga hilum lien. Pada orang dewasa panjangnya 12-15 cm. (Talathi, Zimmerman and Young, 2025)



Gambar 1 Anatomi pancreas dan struktur sekitar (Soltys, Goodman and Koong, 2007)

Pancreas memiliki pasokan arteri yang kompleks melalui cabang-cabang dari truncus coeliacus dan arteri mesenterika superior (SMA). Caput pancreas dan duodenum yang berdekatan terutama disuplai oleh empat arteri: dua dari truncus coeliacus melalui arteri gastroduodenale (melalui cabang anterior dan posterior superior arteri/cabang pancreatikoduodenale) dan dua dari SMA melalui arteri pancreatikoduodenal inferior (melalui cabang anterior dan posterior inferior

arteri/cabang pancreatikoduodenal). Cabang-cabang multiple dari arteri lienalis (termasuk arteri pancreas dorsal) menyuplai pancreas yang tersisa. Drainase vena caput pancreas terjadi melalui vena pancreaticoduodenal inferior (anterior dan posterior) yang mengalir ke vena mesenterika superior (SMV), dan melalui vena pancreaticoduodenal superior (anterior dan posterior) yang mengalir ke PV (posterior) dan trunkus gastrokolik (anterior). Drainase vena corpus dan cauda pancreas lebih variabel, tetapi pola yang umum adalah cabang-cabang kecil yang mengalir ke vena lienalis. (Taher *et al.*, 2020)



Gambar 2. A. Ilustrasi dari anatomi pancreas normal. Pancreas terbagi menjadi caput, collum, corpus, dan cauda. Processus uncinatus adalah triangular yang memanjang dari bagian caudal dari caput di belakang pembuluh darah mesenterika superior. (Taher *et al.*, 2020). **B.** Ilustrasi normal arteri penyuplai pancreas (Taher *et al.*, 2020)

2.2 Fisiologi Pancreas

Pancreas merupakan kelenjar campuran yang mengandung jaringan eksokrin dan endokrin. Bagian eksokrin yang predominan terdiri dari kelompok – kelompok sel sekretorik seperti anggur yang membentuk kantung-kantung, atau asinus, yang berhubungan dengan ductus yang akhirnya bermuara ke duodenum. Bagian endokrin yang lebih kecil terdiri dari pulau-pulau jaringan endokrin terisolasi, pulau-pulau Langerhans (islets of Langerhans), yang tersebar di seluruh pancreas. Hormon terpenting yang disekresikan oleh sel-sel pulau Langerhans adalah insulin dan

glucagon. Pancreas eksokrin dan endokrin tidak memiliki kesamaan, kecuali menempati Lokasi yang sama.(Sherwood, 2016)

Pancreas eksokrin mengeluarkan getah pancreas yang terdiri dari dua komponen-sekresi enzimatik poten dan sekresi alkali encer (cair) yang kaya akan natrium bikarbonat (NaHCO_3). Enzim-enzim pancreas secara aktif disekresikan oleh sel asinus. Komponen NaHCO_3 diskresikan secara aktif oleh sel ductus yang melapisi bagian awal ductus pancreaticus, dan kemudian mengalami modifikasi sewaktu melewati ductus.(Sherwood, 2016)

Seperti pepsinogen, enzim pancreas disintesis oleh retikulum endoplasma dan kompleks Golgi sel sinus, dan kemudian disimpan di dalam granula zymogen dan dikeluarkan melalui proses eksositosis bila diperlukan. Sel-sel asinus mengeluarkan tiga jenis enzim pancreas yang mampu mencerna ketiga kategori makanan. Enzim-enzim pancreas tersebut penting karena mereka mampu mencernakan hampir semua makanan secara sempurna tanpa bantuan sekresi pencernaan lain. Ketiga jenis enzim pancreas tersebut adalah 1) enzim-enzim proteolitik, yang berperan dalam pencernaan protein; (2) amilase pancreas, yang berperan dalam pencernaan karbohidrat dengan cara serupa dengan amilase liur; dan (3) lipase pancreas, satu-satunya enzim yang penting dalam pencernaan lemak.(Sherwood, 2016)

Jenis sel endokrin pancreas yang paling banyak dijumpai adalah sel β (beta), tempat sintesis dan sekresi insulin. Yang juga penting adalah sel α (alfa), yang menghasilkan glucagon. Sel D (delta) adalah tempat sintesis somatostatin, sedangkan sel endokrin yang paling jarang, sel PP, mengeluarkan polipeptida pancreas (Sherwood, 2016)

Hormon pancreas yang paling penting untuk mengatur metabolisme bahan bakar adalah insulin dan glucagon. Insulin memiliki efek penting pada metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Hormon ini menurunkan kadar glucose, asam lemak, dan asam amino dalam darah serta mendorong penyimpanan nutrient-nutrien tersebut. Sewaktu molekul-molekul nutrient ini memasuki darah selama keadaan absorbtif, insulin meningkatkan penyerapan mereka oleh sel dan konversi, masing-

masing menjadi glikogen, trigliserida, dan protein. Insulin menjalankan efeknya yang beragam dengan mengubah transportasi nutrient spesifik dari darah ke dalam sel atau dengan mengubah aktivitas enzim-enzim yang terlibat dalam jalur metabolic tertentu.(Sherwood, 2016)

Efek pada karbohidrat. Pemeliharaan homeostasis glukosa darah adalah fungsi pancreas yang sangat penting. Konsentrasi glucose dalam darah ditentukan oleh; penyerapan glucose dari saluran pencernaan; pembentukan glucose oleh sel (terutama di hati) dan (secara abnormal) ekskresi glucose oleh urin. Insulin memiliki empat efek yang dapat menurunkan kadar glucose darah dan meningkatkan penyimpanan karbohidrat yaitu (Sherwood, 2016) :

1. Insulin mempermudah masuknya glucose ke dalam sebagian besar sel. Molekul glucose tidak mudah menembus membrane sel tanpa insulin. Dengan demikian, Sebagian besar jaringan sangat bergantung pada insulin untuk menyerap glucose dari darah dan menggunakannya
2. Insulin merangsang glikogenesis, pembentukan glikogen dari glucose, baik di otot maupun hati
3. Insulin menghambat glikogenolisis, penguraian glycogen menjadi glucose. Dengan menghambat penguraian glycogen, insulin meningkatkan penyimpanan karbohidrat dan menurunkan penurunan glucose oleh hati
4. Insulin selanjutnya menurunkan pengeluaran glucose oleh hati dengan menghambat glukoneogenesis, perubahan asam amino menjadi glucose di hati

Efek pada lemak insulin memiliki banyak efek untuk menurunkan kadar asam lemak darah dan mendorong pembentukan simpanan trigliserida sebagai berikut (Sherwood, 2016):

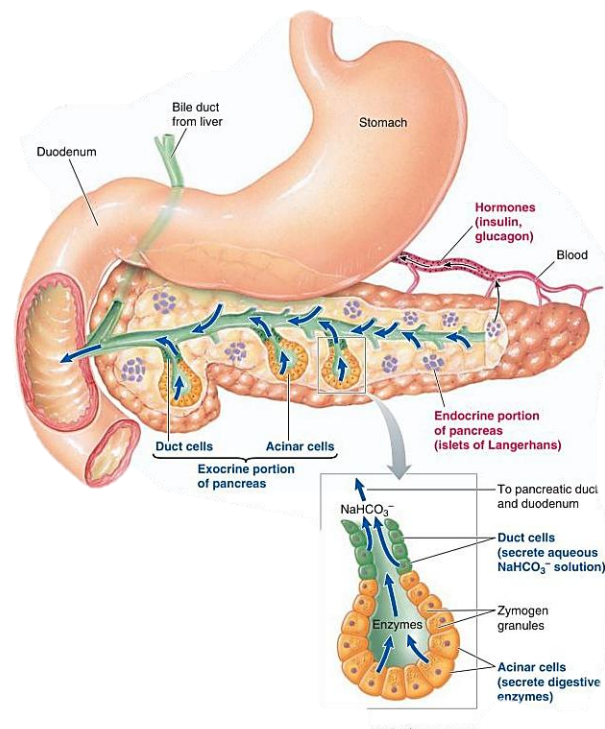
1. Insulin meningkatkan transportasi glucose ke dalam sel jaringan adipose, seperti yang dilakukannya kebanyakan sel tubuh.
2. Insulin mengaktifkan enzim-enzim yang mengkatalisasi pembentukan asam lemak dari turunan glucose

3. Insulin meningkatkan masuknya asam-asam lemak dari darah ke dalam sel jaringan adipose
4. Insulin menghambat lipolysis (penguraian lemak) sehingga terjadi penurunan pengeluaran asam lemak dari jaringan adipose ke dalam darah

Efek pada protein. Insulin menurunkan kadar asam amino darah dan meningkatkan sintesis protein sebagai berikut (Sherwood, 2016) :

1. Insulin mendorong transportasi aktif asam-asam amino dari darah ke dalam otot dan jaringan lain.
2. Insulin meningkatkan kecepatan penggabungan asam amino ke dalam protein dengan merangsang perangkat pembuat protein di dalam sel
3. Insulin menghambat penguraian protein

Walaupun insulin berperan sentral dalam mengontrol penyesuaian-penyesuaian metabolic antara keadaan absorptive dan pasca-absorptif, produk sekretorik sel α pulau Langerhans pancreas, yaitu glucagon, juga sangat penting. Umumnya efek glucagon berlawanan dengan insulin. Efek pada karbohidrat. Glucagon menimbulkan efek hiperglikemik dengan menurunkan sintesis glikogen, meningkatkan glikogenolisis, dan merangsang gluconeogenesis. Efek pada lemak glucagon juga melawan efek insulin berkenaan dengan metabolisme lemak dengan mendorong penguraian lemak dan menghambat sintesis trigliserida. Glucagon meningkatkan pembentukan keton (ketogenesis) di hati dengan mendorong perubahan asam lemak menjadi badan keton. Efek pada protein glucagon menghambat sintesis protein dan meningkatkan penguraian protein di hati. (Sherwood, 2016)



Gambar 3. Bagian exocrine dan endocrine pancreas. Exocrine pancreas mensekresi ke dalam lumen duodenum digestive juice yang terdiri dari enzyme digestif yang disekresi oleh acinar cell dan cairan aqueous NaHCO_3 yang disekresi oleh sel ductus. Endocrine pancreas mensekresi hormon insulin dan glucagon ke dalam darah (Sherwood, 2016)

2.3 Carcinoma pancreas

Benign, borderline dan malignant neoplasma dapat berasal dari elemen eksokrin, endokrin, intraduktal, dan stroma di dalam pancreas. Sebagian besar kanker pancreas berasal dari komponen eksokrin dan diklasifikasikan sebagai adenokarsinoma pancreas. Perlu dicatat bahwa terdapat sub tipe histologis lain yang lebih jarang, termasuk invasive intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN), adenosquamous carcinoma, invasive mucinous cystic neoplasm (MCN), acinar cell dan squamous cell carcinoma, serta tumor pseudopapiler solid invasif. Pada kurang dari 10% kasus, neoplasma dapat berkembang dari sel endokrin dan membentuk tumor neuroendokrin, yang memiliki prognosis yang lebih baik. (Grigorescu, Husar-Sburlan and Gheorghe, 2024). Selain itu, neoplasma sekunder (metastatik) dan kondisi non neoplastic yang menyerupai tumor (misalnya, pancreatitis kronis yang

membentuk massa) juga dapat terjadi. World Health Organization (WHO) mengakui lebih dari 50 jenis neoplasma pancreas. Namun, hanya beberapa di antaranya (adenokarsinoma, neoplasma kistik, tumor neuroendokrin pancreas [PNET], dan metastasis) yang sering ditemui dalam praktik klinis (Gore, 2021)

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) merupakan penyebab kematian akibat kanker keempat paling sering baik pada pria maupun wanita di Amerika Serikat. Faktor risiko yang telah ditetapkan untuk perkembangan PDAC meliputi merokok, jenis kelamin laki-laki, ras Afrika-Amerika, positif gen BRCA2, pancreatitis herediter, sirosis, diabetes mellitus, pancreatitis kronis, hiperkolesterolemia, obesitas, sindrom Peutz-Jehgers, sindrom Lynch, defisiensi vitamin D, pekerjaan tertentu, dan karsinogen.(Gore, 2021)

Gejala umum meliputi penurunan berat badan, ikterus, floating stool, nyeri, dispepsia, dan nausea. New onset Diabetes tipe 2 pada pasien berusia di atas 50 tahun dapat memicu penyelidikan untuk PDAC. Meskipun ada kemajuan dalam pemeriksaan pencitraan, bedah, radiasi, dan kemoterapi, serta pemahaman molekuler yang berkembang pesat, angka kematian tetap tinggi; 23% pasien akan hidup setahun setelah diagnosis, sedangkan 4% akan hidup lima tahun setelah diagnosis.(Gore, 2021)

PDAC menyumbang 85%–90% dari semua tumor pancreas. Dari jumlah tersebut, 60%–70% muncul di caput, 5%–10% di corpus, dan 10%–15% di cauda, 4,5% hingga 22% tumor dapat melibatkan beberapa wilayah (difus). Saat tumor ditemukan, biasanya berukuran 2–3 cm diameter, sebagian besar sudah mencapai stadium local advanced. PDAC menyebabkan respons desmoplastik yang intens dalam stroma di sekitar tumor yang mengencase pembuluh darah intrapancreatik, menjelaskan mengapa 90% massa ini hipodens dibandingkan dengan background pancreas dan menambah kesulitan dalam mengantarkan agen kemoterapi ke massa. Ductus pancreas utama (MPD) di bagian hulu mungkin tersumbat, dan parenkim di sekitarnya mengalami atrofi. Dalam beberapa kasus, dilatasi MPD mungkin merupakan temuan tunggal yang menandakan neoplasma. Tumor di caput pancreas juga akhirnya akan menyumbat ductus biliaris komunis (CBD). Tumor menyebar

melalui sistem limfatik, pembuluh darah di sekitar pancreas, dan saraf. Tumor juga dapat tumbuh sepanjang lapisan jaringan ke dalam duodenum dan dinding posterior lambung. Lesi di cauda pancreas menyebar ke hilum limpa dan hilum ginjal kiri. Metastasis jauh paling sering ditemukan di hati dan rongga peritoneum. Ini dapat ada bahkan pada kasus di mana tumor tidak tampak locally advanced. (Gore, 2021)

Pembuluh darah utama yang terlibat dalam PDAC adalah superior mesenteric artery (SMA), celiac axis (CA), dan common hepatic artery (CHA). Pembuluh darah vena utama yang terlibat meliputi superior mesenteric artery (SMV), vena splenica, dan vena portal (PV). Kelenjar getah bening yang terlibat umumnya tidak membesar. Hanya kelenjar getah bening yang jauh yang tidak direseksi (Gore, 2021)

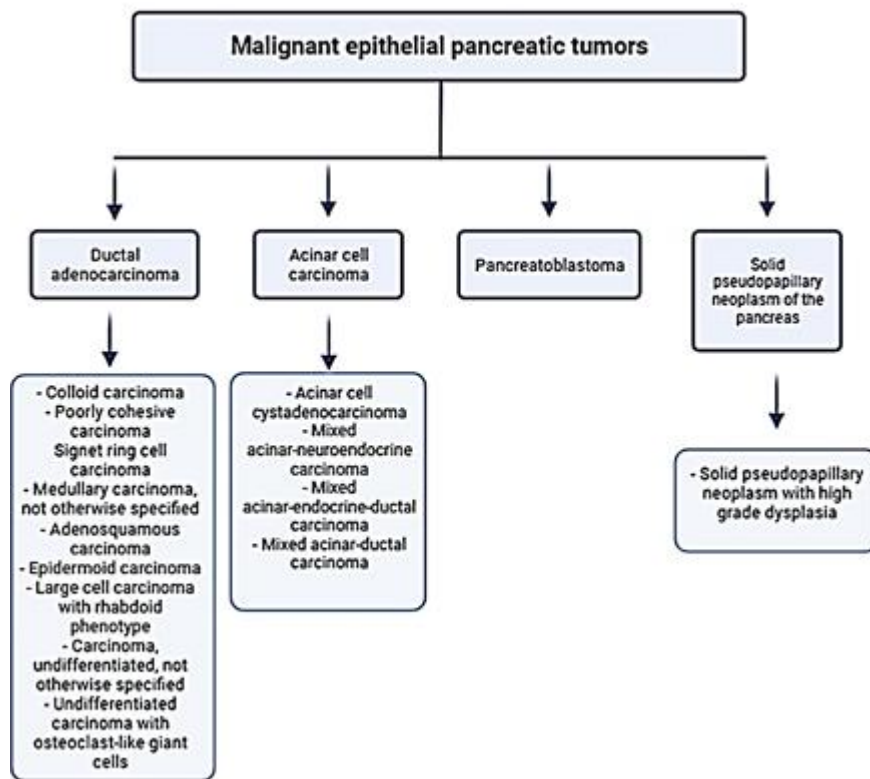
Acinar cell carcinoma (ACC) adalah jenis carcinoma pancreas yang jarang terjadi terhitung 1-2% dari semua neoplasma pancreas dengan ciri-ciri klinis, molekuler, dan morfologis yang khas. Angka kelangsungan hidup jangka panjang pasien ACC secara signifikan lebih baik dibandingkan dengan pasien karsinoma adenokarsinoma pancreas. (Calimano-Ramirez *et al.*, 2022)

Sebagian besar ACC menunjukkan gejala yang tidak spesifik, termasuk penurunan berat badan (45%), nyeri perut (60%), nyeri punggung (50%), mual dan muntah (20%), melena (12%), kelemahan, anoreksia, dan diare (8%) merupakan gejala non-spesifik yang khas dari ACC. Berbeda dengan adenokarsinoma duktal, ACC jarang menyebabkan obstruksi saluran empedu dan hanya menyebabkan ikterus pada 12% pasien. ACC menyebabkan efek massa dan menggeser organ-organ tersebut tetapi tidak menyebar. (Calimano-Ramirez *et al.*, 2022)

Tabel 1. Klasifikasi tumor exocrine dan endokrin tumor pancreas berdasarkan klasifikasi histologis WHO(Farrell, 2016)

1. Exocrine
(a) Epithelial tumors
• Benign
– Serous cystadenoma
– Mucinous cystadenoma
– Intraductal papillary-mucinous adenoma
– Mature teratoma
• Borderline (uncertain malignant potential)
– Mucinous cystic neoplasm with moderate dysplasia
– Intraductal papillary-mucinous neoplasm with moderate dysplasia
– Solid-pseudopapillary neoplasm
• Malignant
– Ductal adenocarcinoma
Mucinous noncystic carcinoma
Signet ring cell carcinoma
Adenosquamous carcinoma
Undifferentiated (anaplastic) carcinoma
Undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cells
Mixed ductal–endocrine carcinoma
– Serous cystadenocarcinoma
– Mucinous cystadenocarcinoma
Noninvasive
Invasive
– Intraductal papillary mucinous carcinoma
Noninvasive
Invasive
Acinar cell cystadenocarcinoma
Mixed acinar–endocrine carcinoma
– Pancreatoblastoma
– Solid-pseudopapillary carcinoma
– Others
(b) Nonepithelial tumors
• Mesenchymal tumors
– Lymphangioma
– Lipoma
– Solitary fibrous tumor
– Ewing sarcoma
– Desmoplastic small round cell tumor

- Lymphomas
 - Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)
 - (c) Secondary tumors
2. Endocrine
- (a) Pancreatic neuroendocrine microadenoma
 - (b) Neuroendocrine tumor G1 (NET G1)/Carcinoid
 - (c) Neuroendocrine tumor G2 (NET G2)

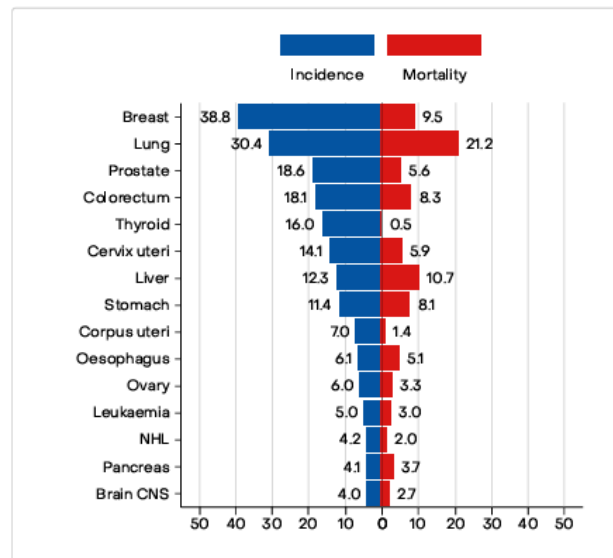


Gambar 4. Klasifikasi WHO untuk tumor malignant epitelial pancreas(Cykowiak and Krajka-Kuźniak, 2021)

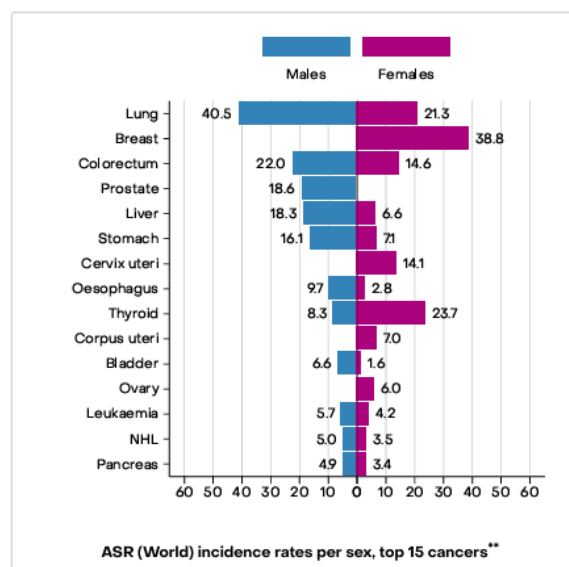
2.3.1 Epidemiologi

Berdasarkan global cancer observatory jumlah kasus baru carcinoma pancreas pada tahun 2022 adalah 5734 kasus dan angka kematian mencapai 5833 kasus. Carcinoma pancreas merupakan satu dari 10 jenis kanker yang paling banyak pada

tahun 2020 dengan angka kematian mencapai 4,5% pada laki-laki dan 4.9% pada Perempuan.(Ferlay *et al.*, 2021)



Gambar 5. Age-standardized incidence rate (dunia) untuk insidensi dan mortalitas carcinoma pancreas pada tahun 2022 berdasarkan wilayah yang meliputi Indonesia (Globocan, 2022)



Gambar 6. Age-standardized incidence rate untuk angka insidensi carcinoma pancreas berdasarkan jenis kelamin pada wilayah yang meliputi indonesia (Globocan, 2022)

2.3.2 Faktor resiko

Telah dikemukakan bahwa urutan perubahan dalam carcinoma pancreas sporadis ditandai oleh perubahan epitel ductal normal menjadi hyperplasia ductal dan adenokarsinoma ductal invasif. Selama periode ini, serangkaian perubahan genetik mungkin terjadi: pertama pada KRAS (Kirsten-rat sarcoma) dan Her-2, diikuti oleh perubahan p-16, dan akhirnya, pada p53, DPC4, dan BRCA2, serta gen penekan tumor lainnya. Kehadiran mutasi KRAS dalam cairan pancreas sering ditemukan pada pasien kanker pancreas (80%) dan juga pada pasien pancreatitis kronis (CP) sebelum perkembangan PC, menyarankan bahwa hal ini dapat berguna dalam mengidentifikasi pasien CP yang berisiko tinggi mengembangkan kanker. Sebaliknya, studi tentang keberadaan mutasi KRAS yang dilakukan pada sampel tinja dan serum menemukan bahwa mutasi ini juga dapat ditemukan pada kasus penyakit pancreas benign, sehingga mengurangi kegunaannya sebagai alat skrining.

Faktor risiko dapat dibagi menjadi faktor risiko yang tidak dapat diubah, seperti usia, jenis kelamin, golongan darah, dan genetik, serta faktor risiko yang dapat diubah, seperti pola makan, obesitas, infeksi, dan paparan terhadap berbagai bahan kimia dan obat-obatan.(Zins, Matos and Cassinotto, 2018; Grigorescu, Husar-Sburlan and Gheorghe, 2024)

1. Usia

Carcinoma pancreas dapat berkembang pada usia berapa pun, tetapi sering terjadi pada pasien berusia antara 60 dan 80 tahun. Hubungan antara penuaan dan peningkatan insidensi neoplasia dapat dijelaskan oleh disfungsi bertahap rantai transport elektron mitokondria yang terkait dengan penuaan, yang mengakibatkan peningkatan produksi superoksida, penumpukan radikal oksigen, dan peningkatan stres oksidatif sepanjang tahun, menyebabkan kerusakan pada elemen seluler multipel dan menentukan perubahan fenotipe. *Early onset pancreatic cancer* (EOPC) adalah istilah yang digunakan untuk mendefinisikan pasien yang didiagnosis dengan carcinoma pancreas sebelum usia 50 tahun. Frekuensi relatif EOPC berkisar antara 5 hingga 18% dalam berbagai studi. Diagnosis seringkali dibuat pada tahap yang lebih lanjut

dibandingkan dengan *late-onset pancreatic cancer* (LOPC). Namun, terlepas dari stadiumnya, terdapat kecenderungan untuk memberikan pengobatan yang lebih intensif atau melakukan intervensi bedah lebih banyak pada pasien dengan EOPC.

2. Jenis Kelamin

Angka kejadian carcinoma pancreas, termasuk EOPC, secara konsisten lebih tinggi pada pria dibandingkan dengan wanita. Alasan mengapa terdapat perbedaan antara kedua jenis kelamin ini belum sepenuhnya diketahui, tetapi hal ini dapat dijelaskan oleh paparan yang lebih rendah pada wanita terhadap faktor risiko yang dapat dimodifikasi.

3. Faktor Genetik

Komponen herediter pada carcinoma pancreas telah diamati pada kurang dari 10% kasus. Risiko mengembangkan kanker pancreas bervariasi tergantung pada mutasi genetik spesifik yang ada. BRCA1 dan BRCA2 adalah tumor suppressor gene yang mengkode protein yang terlibat dalam perbaikan DNA melalui rekombinasi homolog. Mutasi gen ini menyebabkan ketidakstabilan genomik dan meningkatkan kecenderungan terhadap transformasi ganas dan progresivitas. Mutasi BRCA1 dan 2 memiliki tingkat kejadian di populasi umum antara 1/300 dan 1/800, dengan tingkat yang lebih tinggi pada kelompok etnis Yahudi Ashkenazi. Penetrasi lebih tinggi pada kanker payudara dan ovarium pada wanita dibandingkan dengan kanker payudara pada pria atau carcinoma pancreas. Beberapa studi telah mengidentifikasi risiko hingga tiga kali lipat lebih tinggi pada pembawa mutasi BRCA1 pada kedua jenis kelamin. Mutasi pada BRCA2 ditemukan pada hingga 19% kasus carcinoma pancreas familial dan 7,3% kasus carcinoma pancreas sporadis. Mengidentifikasi pasien dengan mutasi BRCA dapat menjadi langkah penting dalam pengelolaan carcinoma pancreas, mendukung diagnosis dini dan peningkatan tingkat reseksi bedah carcinoma pancreas. Juga ditemukan bahwa mutasi ini dapat memiliki implikasi untuk opsi pengobatan, menyebabkan respons yang lebih tinggi terhadap kemoterapi berbasis platinum.

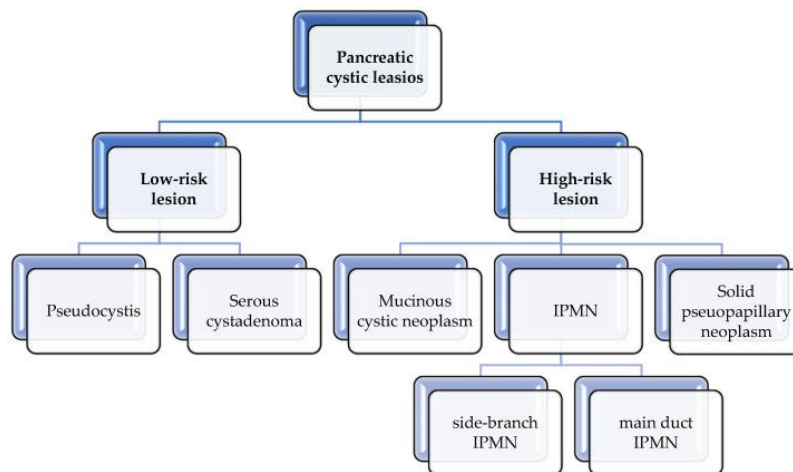
Sindrom Lynch (HNPCC) adalah jenis kanker kolorektal yang paling umum diturunkan secara genetik. Sindrom ini sering dikaitkan dengan jenis kanker lain yang menyerang berbagai organ, seperti otak, pancreas, lambung, usus halus, saluran kemih, endometrium, dan ovarium. Pasien-pasien ini memiliki mutasi genetik pada gen yang mengkode protein yang terlibat dalam perbaikan mismatch DNA: MSH2, MSH6, MLH1, PMS 1 dan 2, dan/atau EPCAM, dan mereka memiliki risiko 8,6 kali lipat lebih tinggi untuk mengembangkan carcinoma pancreas, dengan risiko seumur hidup sebesar 1,3–4%. Carcinoma pancreas yang terjadi pada pasien HNPCC sering memiliki penampilan meduler yang khas, yang merupakan jenis adenokarsinoma pancreas yang jarang dan terkait dengan prognosis yang lebih baik dibandingkan adenokarsinoma duktal konvensional. Sebaliknya, pasien dengan fenotipe carcinoma pancreas meduler lebih mungkin memiliki riwayat keluarga kanker pada kerabat tingkat pertama, menunjukkan kemungkinan kerentanan genetik terhadap HNPCC. Penting untuk mengidentifikasi pasien dengan carcinoma pancreas dan varian patogenik gen sindrom Lynch, karena mereka mungkin memiliki tumor yang defisien dalam perbaikan DNA yang tidak cocok dan merespons lebih baik terhadap imunoterapi.

Berdasarkan adanya riwayat keluarga dengan carcinoma pancreas dan salah satu mutasi genetik yang disebutkan di atas, International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) telah mengembangkan pedoman untuk membantu tenaga medis dalam diagnosis dini penyakit ini guna meningkatkan angka kelangsungan hidup. Skrining harus dilakukan dengan MRI/MRCP atau EUS, glukosa serum puasa, dan/atau HbA1c pada baseline, serta menambahkan CA 19–9 untuk pemantauan lanjutan. Mengingat pasien dengan setidaknya satu kerabat derajat pertama (FDR) dan satu kerabat derajat kedua (SDR) yang menderita carcinoma pancreas berisiko lebih tinggi untuk jenis neoplasia ini, mereka harus dimasukkan dalam program skrining pada usia 45–55 tahun atau sepuluh tahun lebih muda dari kerabat termuda yang menderita carcinoma pancreas. Rekomendasi skrining untuk pasien

yang merupakan pembawa mutasi germline dirangkum dalam tabel di bawah ini. Pemantauan harus dilakukan setiap tahun dengan MRI atau EUS jika tidak ditemukan kelainan pancreas atau fitur risiko rendah. Meskipun merokok diketahui sebagai faktor risiko untuk progresivitas, interval pemantauan tidak diperpendek untuk kelompok ini.

4. Lesi Preneoplastic pancreas

Lesi kistik pancreas adalah pembentukan tumor dengan tingkat potensi malignancy yang bervariasi, yang dapat diklasifikasikan sebagai berisiko tinggi atau berisiko rendah. Risiko perkembangan menjadi kanker pancreas (PC) bervariasi tergantung pada hubungan dengan ductus pancreas. Misalnya, risiko perkembangan menjadi carcinoma pancreas pada IPMN ductus cabang (BD-IPMN) adalah 19–30%, sedangkan pada IPMN ductus utama (MD-IPMN), risikonya adalah 40–60%.



Gambar 7. Lesi cystic pancreatic dan faktor risiko carcinoma pancreas (Grigorescu, Husar-Sburlan and Gheorghe, 2024)

Ada beberapa ciri klinis, radiologis, dan patologis yang dapat membantu dalam membedakan berbagai lesi pancreas. Meskipun MRI/MRCP sangat baik untuk mengevaluasi lokasi nodul pancreas, terdapat variabilitas antar-pengamat yang tinggi terkait dengan penentuan risiko untuk IPMN. Oleh karena itu, karena kurangnya pencitraan dan biomarker yang andal untuk memprediksi

perkembangan beberapa lesi kistik pancreas, serta adanya ketidakkonsistenan antara berbagai pedoman, rekomendasi skrining tetap berada di tangan para klinisi.

Faktor resiko yang dapat dimodifikasi (Grigorescu, Husar-Sburlan and Gheorghe, 2024)

1. Merokok

Merokok dapat memicu carcinoma pancreas melalui efek kumulatif dari karsinogen terkait tembakau (amin heterosiklik dan hidrokarbon aromatik polisiklik) yang dapat menyebabkan mutasi pada gen proto-onkogen dan tumor suppressor genes, serta melalui peradangan kronis yang disebabkan oleh asap rokok. Studi pada hewan menunjukkan bahwa nikotin sendiri juga berperan dengan merangsang sekresi interleukin 8 (IL-8) dan peningkatan ekspresi reseptor IL-8, yang mengakibatkan peningkatan massa tumor, peningkatan kehilangan berat badan tanpa tumor, dan penurunan massa otot.

Merokok diyakini bertanggung jawab atas hingga 1/3 kasus carcinoma pancreas. Risiko carcinoma pancreas pada perokok aktif meningkat tergantung dosis hingga 2,7 kali lipat pada perokok berat yang mengonsumsi lebih dari 25 batang rokok per hari. Meskipun rendah (risiko relatif 1,48), risiko ini tampaknya tetap ada bahkan sepuluh tahun setelah berhenti merokok dan menjadi serupa dengan non-perokok hingga 15–20 tahun setelah berhenti. Berhenti merokok dapat mengurangi frekuensi carcinoma pancreas pada semua usia, terutama pada EOPC

2. Diabetes Mellitus

Banyak studi menunjukkan bahwa hiperglikemia, kadar glukosa abnormal, dan resistensi insulin terkait dengan risiko meningkat terkena carcinoma pancreas, serta bahwa carcinoma pancreas memiliki efek diabetogenik, dengan setengah dari pasien carcinoma pancreas menderita diabetes. Sebaliknya, sekitar 1% pasien di atas 50 tahun yang baru didiagnosis dengan gangguan metabolik memiliki carcinoma pancreas sebagai pemicu diabetes mereka.

Dalam beberapa studi kohort prospektif, peneliti mengamati risiko carcinoma pancreas yang meningkat 2,2 kali lipat pada subjek dengan kadar glukosa plasma pasca-muatan yang tinggi. Pada saat yang sama, pasien dengan DM2 yang telah lama, risiko meningkat hingga 2,4 kali lipat. Mengenai risiko carcinoma pancreas setelah 15–20 tahun perkembangan diabetes, belum ada kesepakatan, karena hasil studi tidak konsisten. Mekanisme yang mendasari hubungan antara DM2 dan carcinoma pancreas adalah resistensi insulin menyebabkan hiperinsulinemia kompensatorik dan meningkatkan *insulin-like growth hormone* (IGF), yang merangsang karsinogenesis duktal pancreas. Insulin mempromosikan proliferasi sel dan meningkatkan penggunaan glukosa, sementara IGF memiliki aktivitas mitogenik, angiogenik, dan antiapoptotik. Studi terbaru menemukan bahwa gen yang mengkode reseptor insulin juga dapat terganggu, dan isoform A reseptor insulin, yang juga memiliki fungsi onkogenik, mengalami peningkatan ekspresi.

3. Obesitas, Diet dan Gaya Hidup

Prevalensi obesitas di seluruh dunia telah hampir tiga kali lipat antara tahun 1975 dan 2016. Kelebihan berat badan, dengan indeks massa tubuh (IMT) lebih dari 25, meningkatkan risiko carcinoma pancreas, terutama pada wanita. Risiko tersebut tampaknya meningkat sebesar 20% untuk setiap kenaikan 5 unit BMI pada usia dewasa awal (usia 18–21 tahun). Obesitas terkait dengan diabetes tipe 2 dan memicu peradangan. Studi menunjukkan bahwa distribusi lemak perut sentral lebih sering terkait dengan resistensi insulin dibandingkan lemak perifer. Analisis pancreas pada individu obesitas dan diabetes menunjukkan peningkatan replikasi saluran pancreas hingga 10- dan 4-kali lipat, masing-masing, yang kemungkinan mendukung perkembangan carcinoma pancreas. Beberapa studi menemukan bahwa rasio pinggang-pinggul yang tinggi mungkin terkait dengan risiko 20–30% lebih tinggi.

Diet hiperkalori dan gaya hidup sedentari menyebabkan obesitas, yang mengakibatkan penumpukan lemak pancreas ektopik dan steatosis pancreas. Kehadiran penumpukan lemak intrapancreatik ditemukan terkait dengan

carcinoma pancreas dan lesi prakanker pada 52%, serta dengan progresivitas IPMN saluran cabang berisiko rendah menjadi PC.

Aktivitas fisik, bahkan tanpa penurunan berat badan, meningkatkan toleransi glukosa. Mengingat resistensi insulin meningkatkan kadar IGF dan merangsang karsinogenesis duktal pancreas, aktivitas fisik teratur mengurangi risiko carcinoma pancreas. Pengurangan asupan kalori dan olahraga telah terbukti mengurangi risiko carcinoma pancreas.

4. Pancreatitis

Pancreatitis memiliki patofisiologi yang kompleks dan belum sepenuhnya dipahami. Etiologi paling umum dari pancreatitis akut (AP) adalah konsumsi alkohol berlebihan dan penyakit batu empedu. Perkembangannya melibatkan autofagi yang tidak teratur, yang menyebabkan respons inflamasi yang meningkat pada jaringan pancreas. Pancreatitis sering dikaitkan dengan carcinoma pancreas, tetapi serupa dengan diabetes mellitus, pancreatitis juga dapat meningkatkan risiko carcinoma pancreas serta berkembang sebagai akibat dari carcinoma pancreas yang mendasari. Korelasi terkuat antara pancreatitis akut dan kanker pancreas diamati pada pasien pancreatitis akut berusia 56–75 tahun tanpa dua penyebab paling umum yang mendasari atau selama tahun pertama setelah episode pancreatitis akut; sebaliknya, korelasi ini berkurang dua tahun setelah episode pancreatitis akut. Episode pancreatitis akut mungkin sebenarnya merupakan manifestasi pertama dari pancreatic cancer.

Setelah episode pancreatitis akut pertama, sekitar 8% berkembang menjadi pancreatitis kronis. Sebagian besar kasus dipicu oleh kombinasi variabel faktor lingkungan seperti konsumsi alkohol dan nikotin serta beberapa mutasi genetik pada gen PRSS1, SPINK 1, dan CTFR.

Risiko berkembangnya carcinoma pancreas pada pasien dengan pancreatitis kronik lebih tinggi pada pasien dengan pancreatitis kronik akibat mutasi PRSS1, pada mereka yang obesitas, memiliki riwayat penyalahgunaan alkohol

dan nikotin, serta pada mereka dengan pancreatitis kronik yang disertai dilatasi duktal. Hipotesis yang dominan adalah bahwa peradangan kronis menyebabkan peningkatan proliferasi sel dan penurunan pengawasan imun oleh penurunan ekspresi gen penekan tumor p16, p53, dan SMAD 4 serta peningkatan ekspresi gen onkogen KRAS, sehingga memfasilitasi timbulnya dan pertumbuhan kanker. Sebuah meta-analisis terbaru menunjukkan bahwa risiko carcinoma pancreas pada pasien pancreatitis kronik meningkat seiring dengan durasi penyakit, dengan mengesampingkan kasus-kasus di mana carcinoma pancreas didiagnosis dalam waktu yang sangat dekat dengan diagnosis pancreatitis kronik.

5. Alkohol

Hasil yang tidak konsisten telah dilaporkan mengenai hubungan antara konsumsi alkohol dan carcinoma pancreas. Beberapa studi menunjukkan bahwa konsumsi alkohol terkait dengan carcinoma pancreas bergantung dosis: dosis rendah hingga sedang tampaknya tidak meningkatkan risiko, sedangkan dosis >15–30–60 g alkohol per hari meningkatkan risiko hingga 1,36 kali lipat. Studi lain gagal menunjukkan hubungan, bahkan pada individu yang rentan secara genetik. Mekanismenya mungkin serupa dengan penggunaan tembakau, artinya dosis tinggi alkohol berkontribusi pada peradangan dan ca pancreas. Selain itu, metabolit alkohol seperti asetaldehida dan bahkan etanol itu sendiri dapat menyebabkan kelainan diferensiasi pada sel punca dan mempromosikan lesi inflamasi serta karsinogenesis dengan menghambat protein perbaikan DNA.

2.3.3. Pathogenesis

Pancreas memiliki fungsi endokrin dan eksokrin, oleh karena itu jenis kanker yang terjadi pada pancreas juga terbagi menjadi tumor epitelial atau endokrin dan eksokrin atau non epithelial. (Luchini *et al.*, 2020). Fungsi eksokrin dilakukan oleh sel ductus yang mengeluarkan natrium bikarbonat dan sel acinus yang mengekskresikan enzyme seperti amilase dan lipase, dan sel. (Sherwood, 2016). Dalam pancreas

normal, glikosilasi protein memainkan berbagai fungsi penting termasuk melindungi dan melumasi ductus pancreas. Namun, selama perkembangan kanker, terjadi penyimpangan glikosilasi, salah satu ciri khas kanker, terjadi karena berbagai modifikasi yang menghasilkan pembentukan berbagai residu terglykosilasi seperti CA 19-9 (Sla) yang telah muncul sebagai biomarker potensial (Salleh, Thyagarajan and Sahu, 2020). Acinar Cell pada pancreas mengeluarkan enzim pencernaan seperti amilase dan lipase sehingga beberapa pasien acinar cell carcinoma dapat mengalami penyakit paraneoplastik yang dikenal sebagai "Schmid's Triad" atau sindrom hipersekresi lipase akibat peningkatan kadar lipase melebihi 10.000 U/dL. Peningkatan kadar lipase dapat menjadi tanda pertama ACC. Pasien dapat menunjukkan multiple nodular foci nekrosis lemak subkutan, poliartalgia dapat terjadi akibat nekrosis lemak pada tulang spongiosa, dan dapat memiliki eosinofilia darah tepi. Pada pemeriksaan pencitraan, nekrosis lemak dalam tulang dapat tampak sebagai area sklerosis fokal. Sindrom paraneoplastik dapat terjadi setelah recurrence tumor. Sebagian besar pasien memiliki metastasis hepatic pada saat datang; namun, beberapa mungkin hanya menunjukkan massa pancreas yang besar. Kadar lipase serum dapat kembali normal setelah reseksi bedah tumor, dan pasien dapat mengalami perbaikan gejala. Lipase dapat digunakan sebagai penanda tumor pada pasien ini. Kadar alfa-fetoprotein (AFP) dalam darah dapat meningkat pada pasien muda (Calimano-Ramirez *et al.*, 2022)

Fungsi endokrin tumor dilakukan oleh sel islet yang mensekresi insulin, glucagon, mensintesis somatostatin, dan sel PP yang mengeluarkan polipeptida pancreas (Sherwood, 2016). Tumor neuroendokrin pancreas (PNETs), sekelompok tumor endokrin yang berasal dari pancreas, termasuk di antara tumor neuroendokrin (NETs) yang paling sering. Fungsional PNETs meliputi insulinoma, gastrinoma, VIPoma, glucagonoma, dan lainnya yang menghasilkan sindrom hipersekresi hormonal. PNETs yang non fungsional merupakan kelompok terbesar dari PNETs dan tidak menghasilkan sindrom hormonal berlebih; sebaliknya, mereka menyebabkan morbiditas dan mortalitas dengan cara menginvasi jaringan normal dan metastasis. (Ro *et al.*, 2013)

Patologi dari neoplasia pancreas

Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) berasal dari lesi prakanker noninvasif yang dapat disembuhkan jika terdeteksi dan diobati pada tahap awal. Lesi prakanker ini diklasifikasikan berdasarkan ukuran dan keterlibatannya dengan sistem duktal pancreas. Sebagian besar PDAC berasal dari mikroskopis pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN), suatu neoplasma yang melibatkan ductus pancreas, yang secara definisi berukuran <5 mm. Sebagian kecil PDAC (<10%) berasal dari intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN), lesi makrokistik yang melibatkan sistem ductus pancreas. Neoplasma prakanker yang paling jarang, neoplasma kistik mucinous, secara klinis dan patologis berbeda. Neoplasma kistik mucinous tidak melibatkan sistem duktal dan memiliki stroma tipe ovarium yang khas. Neoplasma ini jauh lebih sering pada wanita dan melibatkan corpus/cauda pancreas. Ciri patologis unik setiap lesi menyebabkan tantangan klinis yang berbeda. Sebagai contoh, karena ukurannya yang lebih besar, IPMN sering terdeteksi secara insidental pada studi pencitraan abdomen, membutuhkan pendekatan berbasis data untuk surveillance dan intervensi pada pasien ini. Sebaliknya, PanIN jarang terdeteksi secara insidental. Meskipun fitur patologis prakanker ini telah terdefinisi dengan baik, sel asal kanker pancreas tetap kontroversial. Lokasi anatomi lesi prakanker dalam sistem duktal dapat mendukung asal sel duktal, tetapi banyak studi pada model tikus menunjukkan bahwa sel asinar dapat menyebabkan PanIN setelah kerusakan pancreas dan metaplasia. Namun, sulit untuk mengonfirmasi temuan ini pada sampel manusia. (Wood *et al.*, 2022)

Neoplasma pancreas prakanker sangat umum dan prevalensinya meningkat seiring bertambahnya usia; misalnya, sebuah studi otopsi pada orang dewasa lanjut usia menemukan PanIN pada lebih dari 75% pancreas yang dianalisis secara lengkap.^{10,11} Meskipun lesi ini memiliki risiko progresivitas menjadi PDAC, sebagian besar tidak akan berkembang menjadi kanker, dan secara mandiri tidak memiliki risiko penyebaran melewati pancreas. Secara morfologis, lesi ini dikategorikan sebagai low grade atau high grade berdasarkan atipia arsitektural dan sitologis. Sistem penilaian dua tingkatan (high grade vs low grade) ini merupakan revisi relatif baru dari sistem

penilaian tiga tingkatan yang sebelumnya digunakan untuk neoplasma prakanker pancreas; perubahan ke sistem dua tingkatan didorong oleh peningkatan reproduibilitas antar pengamat serta dampak klinis dari sistem yang direvisi. Prakanker low grade memiliki inti yang berorientasi basal dan atypia sitologis ringan hingga sedang, sedangkan prakanker high grade memiliki perubahan arsitektural yang signifikan (cribriforming, micropapillae, budding), hilangnya polaritas nuclear, dan atypia sitologis yang berat. Pada IPMN, derajat dysplasia juga berkorelasi dengan arah diferensiasi sel neoplastik, dengan IPMN tipe gastric kaya akan dysplasia low grade dan tipe intestin serta tipe pancreatobiliari lebih mungkin memiliki high grade. Ketika dikelompokkan berdasarkan derajat dysplasia, lesi prakanker low grade jauh lebih sering, sedangkan lesi high grade sebagian besar ditemukan di pancreas yang terkait dengan PDAC, menunjukkan bahwa prakanker high grade memiliki risiko lebih tinggi untuk berkembang menjadi karsinoma invasi. Selain itu, karsinoma yang terkait lebih sering diasosiasikan dengan high grade dibandingkan low grade IPMNs, dan analisis evolusi terbaru mendefinisikan IPMN high grade sebagai prekursor langsung PDAC. Bukti ini menyoroti bahwa derajat morfologis dysplasia berkorelasi dengan risiko transformasi menjadi karsinoma invasif. (Wood *et al.*, 2022)

Secara patologis, PDAC terdiri dari malignant glands dengan arsitektur yang kacau yang tertanam dalam stroma desmoplastik yang padat. Pauci-cellularity ini secara signifikan mempersulit analisis molekuler dari sampel PDAC primer, karena sebagian besar sel dalam fragmen jaringan kemungkinan besar bukan neoplastik; tanpa pengayaan sel neoplastik, sering kali kurang dari 10% sel mungkin malignant. Ada juga beberapa varian morfologi, termasuk adenoskuamosa carcinoma dan undifferentiated carcinoma yang tidak terbedakan dengan osteoclast-like giant cells, beberapa di antaranya memiliki fitur klinis dan/atau molekuler yang unik. Sebagian besar PDAC tidak terlokalisasi pada saat diagnosis, dan >50% pasien hadir dengan metastasis jauh. Tempat metastasis paling sering adalah liver dan bukti yang semakin banyak menunjukkan bahwa lokasi metastatik yang berbeda memiliki fitur prognostik yang berbeda, dengan metastasis hanya di paru-paru memiliki prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan lokasi lainnya. Selain itu, studi otopsi menunjukkan bahwa perubahan molekuler yang berbeda dapat meningkatkan kemungkinan

perkembangan penyakit lokal vs sistemik, dengan metastasis jauh lebih sering pada pasien dengan mutasi somatik di gen SMAD4.(Wood *et al.*, 2022)

Perubahan Molekuler pada Sel Neoplastik

PDAC disebabkan, setidaknya sebagian, oleh mutasi somatik pada onkogen dan tumor suppressor genes. Gen yang sering bermutasi di PDAC, onkogen KRAS dan tumor suppressor genes CDKN2A, TP53, dan SMAD4, awalnya ditemukan pada tahun 1980-an dan 1990-an melalui *targeted molecular biology* dan pendekatan sequencing.

Pandangan komprehensif pertama tentang exome PDAC datang 2008 dengan studi exome sequencing keseluruhan pertama dari 24 PDAC. Studi ini mengungkapkan bahwa genom PDAC *scape* terdiri dari 4 “mountain” (KRAS, CDKN2A, TP53, SMAD4) sebagaimana banyaknya jumlah “hills” yang jarang bermutasi. Setelah studi PDAC dalam skala besar telah menyempurnakan lanskap ini lebih detail, termasuk upaya oleh The Cancer Genome Atlas dan Konsorsium Genom Kanker Internasional.(Wood *et al.*, 2022)

Selain mutasi somatik kecil yang melibatkan area coding, perluasan analisis genom PDAC untuk mencakup seluruh genom sequencing juga telah mencatat perubahan kromosom besar, termasuk perubahan jumlah salinan, rearrangements kromosom, dan kromotripsi. Kromotripsi, istilah yang berasal dari bahasa Yunani yang berarti “patah”, mengacu pada fenomena di mana 1 atau beberapa kromosom mengandung ratusan rearrangements genom yang terkluster. Untuk yang terakhir, beberapa peneliti mengusulkan bahwa perubahan ini diperoleh melalui peristiwa kerusakan DNA yang katastrofik, yang mengakibatkan evolusi yang terputus-putus daripada bertahap. Tantangan yang terus berlangsung dalam interpretasi perubahan ini adalah identifikasi potensi driver gen di dalam area yang banyak berubah dan perbedaan antara perubahan driver passengers yang terjadi akibat ketidakstabilan genom PDAC. Perubahan jumlah salinan dan kromotripsi juga telah dilaporkan pada lesi prakanker, dengan prevalensi yang lebih tinggi pada lesi high-grade, yang menunjukkan bahwa perubahan kromosom ini merupakan peristiwa akhir dalam tumorigenesis pancreas.(Wood *et al.*, 2022)

Selain identifikasi faktor genetik, studi sequencing DNA juga telah mengungkap fitur penting lainnya dari tumorigenesis pancreas. Misalnya, multiregion sequencing dari lesi prakanker, tumor primer, dan metastasis telah memungkinkan pemodelan evolusioner dari berbagai langkah dalam tumorigenesis pancreas. Studi dalam IPMN menunjukkan periode hampir 4 tahun antara perkembangan displasia high grade dan karsinoma invasif. Demikian pula, dalam lesi PanIN, pemodelan dari data sequencing menunjukkan interval sekitar 4 tahun antara sel ancestral yang umum dan sel founder PDAC yang terkait. Terkait, pemodelan dari multiregion sequencing dari metastasis dan PDAC primer menunjukkan bahwa banyak tahun berlalu antara inisiasi tumor dan metastasis. Menariknya, studi ini menunjukkan tidak ada perbedaan dalam mutasi gen driver antara tumor primer dan metastatik, menunjukkan bahwa perubahan lain selain mutasi DNA bisa mendukung metastasis. Studi terbaru tentang lesi prakanker telah mengungkapkan heterogenitas genetik yang mengejutkan, bahkan terkait dengan mutasi gen driver yang telah terkarakterisasi dengan baik. Studi-studi ini menunjukkan asal poliklonal untuk setidaknya sebagian lesi prakanker, evolusi konvergen dalam mutasi gen driver di kemudian hari, dan kekuatan selektif yang berbeda pada titik waktu yang berbeda dalam tumorigenesis. Selain itu, neoplasia multifokal juga cukup umum terjadi pada pasien dengan lesi pancreas prakanker; PanIN dan IPMN/karsinoma yang muncul bersamaan sering kali secara genetik independen (yaitu, tidak berbagi mutasi somatik, yang menunjukkan pembentukan dari sel-sel yang terpisah), sama halnya dengan IPMN dan rekurensinya. (Wood *et al.*, 2022)

Meskipun perubahan dalam sequence DNA adalah yang paling banyak digambarkan, jenis modifikasi molekuler lainnya juga berkontribusi pada patogenesis PDAC. Modifikasi epigenetik pada DNA (seperti metilasi) dan histon (seperti asetilasi dan metilasi) dapat secara hereditabel memodulasi struktur kromatin dan ekspresi gen. Inaktivasi epigenetik melalui metilasi DNA sering diidentifikasi untuk tumor suppressor gene CDKN2A, tetapi metilasi bukanlah mekanisme inaktivasi yang umum untuk PDAC driver lainnya, seperti TP53 dan SMAD4. Profiling metilasi yang komprehensif dalam studi The Cancer Genome Atlas mengidentifikasi 2 kluster PDAC berdasarkan tingkat hipermetilasi DNA mereka, dan analisis terintegrasi data metilasi

DNA dan ekspresi messenger RNA mengidentifikasi hampir 100 gen yang berulang kali di-silence oleh metilasi DNA, termasuk ZPF82, PAPR6, dan DNAJC15. Selain itu, pemrograman epigenom global memodulasi genom PDAC. Studi pada sampel autopsi manusia telah menunjukkan perubahan global dalam keadaan histon pada metastasis dibandingkan dengan tumor primer, yang menunjukkan bahwa perubahan epigenetik mungkin berperan dalam menggerakkan metastasis. Perubahan epigenetik semacam itu juga telah dilaporkan pada lesi PanIN dan IPMN prakanker. (Wood *et al.*, 2022)

Beberapa studi telah mengkategorikan transkriptom PDAC manusia, dengan beberapa skema subtype unik yang diusulkan. Analisis terintegrasi dari data ini menunjukkan bahwa kemungkinan ada 2 subtype transkripsi yang berbeda dari PDAC, yang disebut klasik dan basal, dengan fenotipe basal kaya dengan metastasis dan dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk. Tumor klasik kaya dengan program transkriptom turunan epitel dan pancreas, sementara tumor basal kaya dengan transisi epitel ke mesenkimal, perkembangan siklus sel, dan sinyal faktor pertumbuhan transformasi-b. Beberapa studi menunjukkan heterogenitas dalam subtype transkripsi di dalam tumor PDAC, tetapi tidak jelas apakah tumor basal secara inheren lebih metastatik atau peralihan ke fenotipe basal yang mendorong metastasis. Selain itu, beberapa studi telah mengidentifikasi PDAC dengan subtype transkrip intermediate atau subtype yang tidak sesuai dengan berbagai klasifikasi, tetapi implikasi klinis dari tumor intermediate ini masih perlu diselidiki secara komprehensif. Selain itu, waktu akuisisi program transkripsi ini dalam tumorigenesis pancreas premalignan belum diketahui, menyoroti area penting untuk penelitian di masa depan. (Wood *et al.*, 2022)

Perubahan Seluler pada lingkungan mikro Tumor

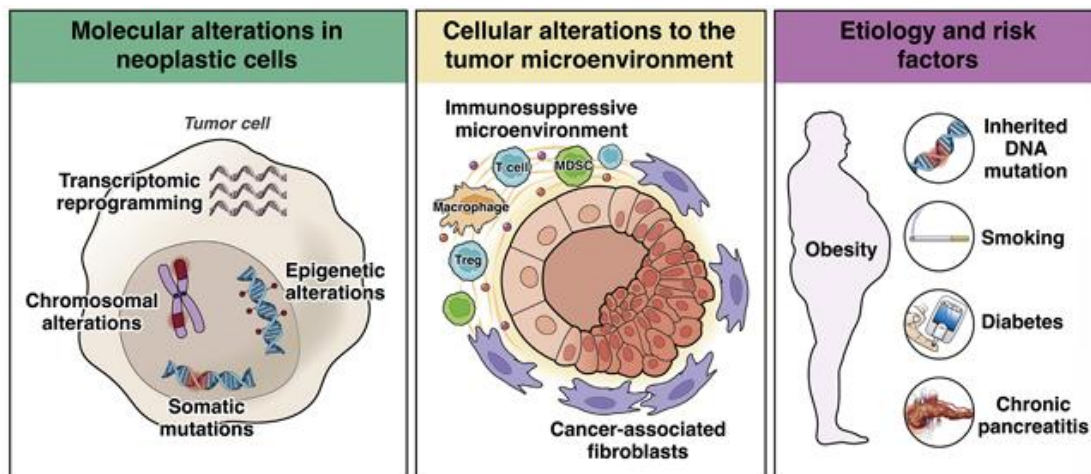
Selain perubahan molekuler yang luas yang telah dijelaskan sebelumnya pada sel neoplastik, interaksi dengan sel non-neoplastik pada lingkungan mikro tumor juga memainkan peran penting dalam tumorigenesis pancreas. Topik ini baru-baru ini ditelaah secara mendalam oleh orang lain. PDAC menunjukkan banyak perubahan pada subtype sel imun, yang mengakibatkan lingkungan mikro yang immunosupresif

atau "dingin". Perubahan ini termasuk peningkatan sel T regulator yang immunosupresif dan sel supresor yang berasal dari myeloid, yang mencegah penargetan sel kanker yang dimediasi oleh sistem imun. Selain itu, makrofag yang terkait dengan tumor dapat mempromosikan perkembangan lesi prakanker melalui sekresi interleukin-6. Namun, gambaran dari lingkungan mikro imun ini tidak universal di seluruh PDAC manusia, dan beberapa peneliti telah mengusulkan skema sub tipe untuk lingkungan mikro imun yang mencakup fenotipe "escape" dan "xhausted". Perubahan imun pada PDAC kemungkinan mempengaruhi perkembangan penyakit dan berkontribusi pada kurangnya respons terhadap pendekatan imunoterapi, seperti inhibisi checkpoint. Pemahaman mekanistik yang lebih baik tentang sinyal yang mendorong lingkungan mikro immunosupresif dapat mengungkap strategi baru untuk meningkatkan efikasi terapeutik. (Wood *et al.*, 2022)

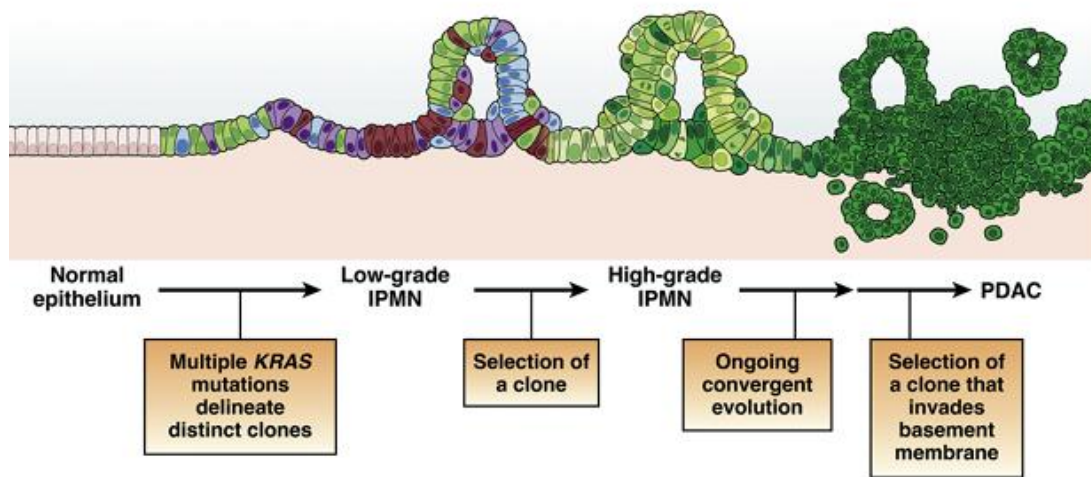
Interaksi dengan sel nonimun juga berkontribusi secara signifikan terhadap perkembangan PDAC. PDAC memiliki stroma desmoplastik yang padat yang diproduksi oleh cancer associated fibroblasts (CAFs). Mungkin terdengar kontraindiktif, tetapi CAFs dapat memiliki efek baik yang mendorong tumor maupun yang menekan tumor. CAFs dapat memberikan dukungan metabolik kepada sel PDAC, termasuk asam amino dan lipid, serta sinyal parakrin untuk mendorong pertumbuhan dan kelangsungan hidup. (Wood *et al.*, 2022)

Selain interaksi langsung dengan sel tumor, CAF juga memodulasi lingkungan mikro imun. CAF dapat memediasi immunosupresi dengan meningkatkan eksklusi sel T, dan studi terbaru menunjukkan bahwa CAF dapat menyajikan antigen kepada sel imun, menyoroti mekanisme tambahan yang mungkin untuk modifikasi imun oleh CAF. Netrin G1 baru-baru ini diidentifikasi sebagai pengatur baik fungsi metabolik maupun immunosupresif dari CAF, menunjukkan bahwa mekanisme molekuler yang sama mendasari fungsi CAF yang berbeda. Meskipun efek yang tampaknya mendukung tumor ini, penargetan CAF pada tikus telah mengarah pada peningkatan pertumbuhan tumor, dan uji klinis inhibitor jalur Hedgehog yang menargetkan sel stroma tidak menunjukkan manfaat. Efek ganda *tumor-promoting* and *tumor-suppressive* yang mendorong tumor dan menekan tumor dari CAF mungkin dapat dijelaskan sebagian

oleh heterogenitas fungsional dari populasi CAF yang berbeda. Studi terbaru telah mengidentifikasi sub tipe CAF yang secara spasial dan molekuler berbeda, termasuk CAF miofibroblastik dan CAF inflamasi, yang kemungkinan memainkan peran yang berbeda dalam tumorigenesis pancreas. Salah satu studi terbaru menunjukkan bahwa inhibisi sinyal Hedgehog mengurangi proporsi CAF miofibroblastik dan mengubah komposisi sel imun, menunjukkan adanya interaksi rumit antara berbagai jenis sel non-neoplastik di lingkungan mikro PDAC. Sub tipe CAF yang baru dijelaskan, antigen-presenting CAFs, mengekspresikan kompleks histokompatibilitas utama kelas II dan menyajikan antigen kepada sel T, yang lebih lanjut menunjukkan interaksi CAF-imun ini. Penyediaan dukungan metabolik untuk sel PDAC tidak terbatas pada CAF. Aksion perifer yang menginervasi tumor pancreas melepaskan asam amino untuk mendukung pertumbuhan PDAC dalam lingkungan mikro yang kurang nutrisi(Wood *et al.*, 2022)



Gambar 8. Mekanisme patogenesis kanker pancreas. Kontribusi molekuler terhadap patogenesis meliputi mutasi somatik pada gen driver, perubahan kromosom, perubahan epigenetik, dan reprogramming transkripsional, semua terjadi pada sel tumor. Kontribusi seluler dari mikro lingkungan tumor non-neoplastik meliputi perubahan pada fibroblas yang terkait dengan kanker dan mikro lingkungan imun. Kontribusi pada tingkat populasi meliputi mutasi DNA yang diwariskan, diabetes, obesitas, merokok, dan pancreatitis kronis.(Wood *et al.*, 2022)



Gambar 9. Model terperinci tentang tumorigenesis multistep pada tumor tumorigenesis pancreas premalignant. IPMN low-grade ditandai dengan mutasi multipel pada gen pemicu onkogen KRAS, menunjukkan evolusi poliklonal dari multiple prakanker yang secara genetik independen. Pemilihan klon tertentu menyebabkan perkembangan IPMN high grade, yang kemudian mengalami evolusi berkelanjutan, terkadang dengan perubahan yang berbeda pada gen yang sama pada subklon yang berbeda. Pemilihan klon lanjut yang menginvasi membran basal menyebabkan perkembangan PDAC invasif. Meskipun model ini telah diverifikasi pada sampel IPMN manusia, keterlaksanaannya pada PanIN mikroskopis manusia memerlukan penelitian lebih lanjut. (Wood *et al.*, 2022)

2.4 CT Scan

2.4.1 Protokol CT Scan untuk carcinoma pancreas

Teknik CT dalam penilaian pasien dengan suspek carcinoma pancreas biasanya melibatkan penggunaan CT helikal potongan tipis dengan kontras dinamis yang diperoleh selama injeksi bolus cepat sejumlah besar kontras urografik beryodium. Penggunaan scanner multidetektor telah memudahkan pengambilan gambar selama fase-fase berbeda pemberian kontras intravena. Penggunaan fase parenkim pancreas, dengan penundaan scan 40 detik, telah menghasilkan penyengatan parenkim pancreas yang lebih baik. Dalam beberapa studi, hal ini telah menghasilkan perbedaan kontras tumor-parenkim yang lebih baik, memudahkan deteksi tumor yang lebih baik, dibandingkan dengan fase vena portal atau fase delay dalam pencitraan. Informasi yang diperoleh dari pemeriksaan multifase ini digunakan

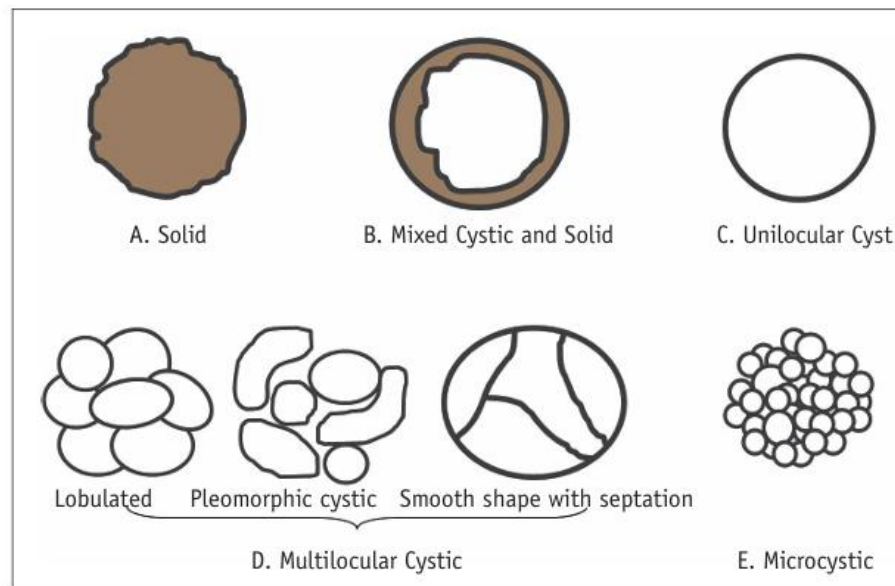
untuk menghasilkan gambar 3D anatomi arteri, vena, dan pancreatikobilier. Dalam kasus tertentu, ini berguna untuk perencanaan bedah.(Francis, 2003)

Tabel 2. Protokol untuk pemeriksaan CT Multidetector dari Pancreatic Ductal Adenocarcinoma(Zins, Matos and Cassinotto, 2018)	
Parameter	Keterangan
Tipe scanner	Helical (≥ 64 multidetector)
Ketebalan potongan	Setipis mungkin (<1 mm)
Interval	Samaa seperti ketebalan potongan (tidak ada gap)
Agen kontras oral	Agen kontras oral ber HU rendah (air) atau netral bukan kontras agen positif yang dapat mengganggu tampilan 3D dan MIP-reformatted (tampilan yang direformat).
Agen kontras intravena	Iodine konsentrasi tinggi (300 mg I/ml) dengan kecepatan injeksi 3-5 ml/sec
Waktu scan acquisition	Fase parenkim pancreas pada 40-50 detik, vasa vena portal 65-70 detik
Rekonstruksi dan display gambar	Axial ketebalan 2-3 mm, reformat multiplanar pada potongan coronal 2-3 mm, MIP atau 3D volumetric potongan tebal untuk evaluasi vascular

2.4.2 Morfologi Tumor Pancreas

Tabel 3. Klasifikasi tumor pancreas berdasarkan gross morfologi dan potensi malignant (Cho *et al.*, 2011)

Morphologic Classification of Pancreatic Lesions	Malignant Potential
Solid tumors	
Ductal adenocarcinoma	Malignant
Pancreatic endocrine tumor	Malignant or potentially malignant
Metastasis	Malignant
Mixed cystic and solid Lesions	
Cystic change of pancreatic endocrine tumor	Malignant or potentially malignant
Solid pseudopapillary tumor	Low grade malignant
Cystic change of ductal carcinoma	Malignant
Cystic metastasis	Malignant
Unilocular cysts	
Lymphoepithelial cyst	Benign
Mucinous cystic neoplasm	Potentially malignant
Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN)	Benign or potentially malignant
Serous cystadenoma	Benign
Multilocular cystic lesions	
a. Lobulated	
Oligocystic serous cystadenoma	Benign
b. Pleomorphic cyst	
Intraductal papillary mucinous neoplasm (branch duct type)	From benign to malignant
c. Smooth shape with septation	
Mucinous cystic neoplasm	Potentially malignant
Microcystic lesions	
Microcystic serous cystadenoma	Benign



Gambar 10. Subtipe morfologis lesi pancreas. Karena setiap neoplasma pancreas memiliki potensi ganas yang berbeda, penting secara klinis untuk menentukan temuan karakteristik pencitraan untuk dapat melakukan diferensiasi. Kami mengklasifikasikan tumor pancreas menjadi tumor padat (A malignant atau berpotensi malignant), lesi kistik dan padat campuran (B malignant atau berpotensi malignant), kista unilokular (C benign atau berpotensi malignant), lesi kistik multilokular (D benign atau berpotensi malignant), dan lesi mikrokistik (E benign). Lesi kistik multilokular dibagi menjadi tiga kategori, termasuk lobulated (jinak), pleomorfik (dari jinak hingga ganas), dan berbentuk halus dengan septasi (berpotensi ganas). Gambar-gambar ini dibuat dengan merujuk pada skema klasifikasi yang telah diusulkan sebelumnya. (Cho *et al.*, 2011)

2.4.3 Gambaran carcinoma pancreas pada CT Scan

Untuk pasien dengan suspected atau baru didiagnosis adenokarsinoma pancreas, tujuan pencitraan adalah mengklasifikasikan status penyakit ke dalam salah satu dari tiga kategori: resectable, borderline resectable, or locally advanced. Deteksi akurat metastasis extra pancreas sangat penting, dan dapat mengubah status pasien terlepas dari status penyakit lokal. (Seeram, 2010)

Kualitas pencitraan secara langsung memengaruhi akurasi penentuan stadium; pasien yang dianggap unresectable berdasarkan protokol pencitraan non-pancreas telah terbukti sebenarnya merupakan kandidat bedah. Fase pancreas dan vena porta membutuhkan slice tipis (<1mm) MDCT Scan kontras. Adalah modalitas pencitraan pilihan. MRI multiparametric, termasuk gambar tanpa kontras T1-, T2-,

dan *diffusion-weighted images*, diikuti dengan kontras gadolinium akuisisi 3D-T1 acquisition pada fase pancreas dan portal, disediakan untuk pasien dengan alergi terhadap kontras yodium. *Magnetic resonance cholangiopancreatography* (MRCP) juga dilakukan menggunakan T2 acquisition, baik dalam 2D dengan lapisan tebal atau 3D respiratory-triggered acquisition. Biopsi lesi yang dicurigai dilakukan dengan EUS.(Gore, 2021)

The Society of Abdominal Radiology dan *American Pancreatic Association* melakukan panel ahli dalam pencitraan, gastroenterologi, dan surgery untuk menciptakan templat untuk pelaporan temuan pencitraan pada pasien dengan adenokarsinoma pancreas. Hal ini telah diintegrasikan ke dalam pedoman NCCN untuk adenokarsinoma pancreas dan didukung dalam tinjauan panel berfokus pada penyakit dari Society of Abdominal Radiology untuk karsinoma pancreas.(Gore, 2021)

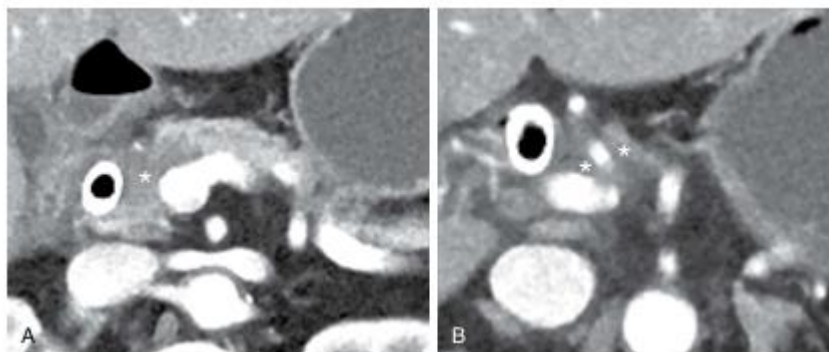
Terdapat konsensus yang relatif seragam bahwa MDCT memiliki ketepatan keseluruhan antara 86% dan 99%. Nilai prediktif positif MDCT untuk memprediksi kelayakan reseksi berkisar antara 45% dan 79% karena kriteria diagnostik untuk mendiagnosis invasi vaskular lebih mengutamakan spesifisitas daripada sensitivitas. Terdapat perbaikan secara keseluruhan dalam menilai pembuluh darah utama seiring dengan kemajuan teknologi. MDCT berkualitas tinggi mengubah status 81 dari 88 pasien yang dianggap tidak dapat dioperasi menjadi dapat dioperasi, dengan 94% menjalani reseksi R0. Pusat yang menangani pasien kanker pancreas dalam jumlah banyak akan melakukan ulang protokol MDCT dengan kontras intravena dan protokol pencitraan potongan tipis pancreas jika pencitraan di luar dianggap tidak memadai untuk status resektabilitas dan mapping pembuluh darah.(Gore, 2021)

Akurasi MDCT dalam mendeteksi keterlibatan arteri dilaporkan sebesar 99%, dengan nilai prediktif negatif 100%. Untuk keterlibatan vena, nilai prediktif negatif mendekati 100%. Deteksi metastasis kelenjar getah bening terbatas. Menggunakan diameter short axis lebih dari 10 mm sebagai kriteria keterlibatan nodus, CT dilaporkan memiliki sensitivitas 14%, spesifisitas 85%, nilai prediktif negatif 82%, dan akurasi keseluruhan 73%. (Gore, 2021)

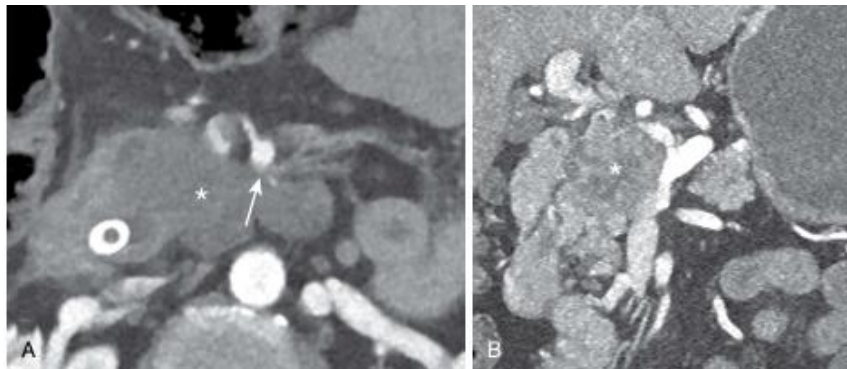
Pada CT Scan PDAC paling sering muncul sebagai massa dengan tepi irregular, yang relatif hipoatenuatif terhadap parenkim pancreas yang biasanya menyangat pada fase vena karena proliferasi fibroblastik dan vaskularisasi yang menurun; 11% kasus mungkin menunjukkan isoatenuasi. Tumor sering berlokasi pada daerah caput sehingga Temuan sekunder meliputi dilatasi ductus pancreas proximal, atrofi parenkim, hilangnya pola “acinar”, dilatasi CBD, *interrupted duct sign*, and infiltrasi tumor ke perivascular tumor infiltration.(Cho *et al.*, 2011; Schawkat *et al.*, 2020; Gore, 2021; Miller *et al.*, 2023)



Gambar 11. Ct Scan abdomen dengan kontras reformat coronal menunjukkan pancreatic adenocarcinoma (M) yang mengencase vena mesenterica superior (Francis, 2003)



Gambar 12. Adenocarcinoma pancreas. (A) Lesi (*) tampak sebagai massa hypodens kontras dengan latar pancreas selama fase pancreas. (B) Adenocarcinoma, cauda pancreas; pada pasien yang sama pada gambar A. Meskipun massa nya kecil, tumor telah menginfiltrasi kedua sisi arteri hepatica communis (*), mengekscludenya dari bedah reseksi yang aman dan mengkategorikannya sebagai *locally advanced disease*



Gambar 13. Adenocarcinoma pancreas locally advanced. (A) Massa dengan atenuasi rendah (*) terlihat dengan jelas pada fase pancreas. Terdapat kontak dengan dinding posterior arteri mesenterica superior (panah) dan deformitas dari vena mesenterica superior (SMV). (B) Gambar reformat multiplanar menunjukkan massa (*) yang kontak luas dengan SMV yang juga menyempitkan dan mengubah bentuk vena porta. Kemampuan untuk membuat multiplanar atau 3D meningkatkan akurasi penataan.(Gore, 2021)

ACC pancreas adalah massa eksofitik yang berbatas tegas, berbentuk oval atau bulat pada potongan cross-sectional. Variasi kistik jarang dilaporkan. Biasanya, tumor ini muncul sebagai tumor padat, tanpa perubahan kistik yang signifikan. Sepertiga pasien mungkin menunjukkan kalsifikasi, dan sebagian besar tumor bertumbuh secara konstan. Tumor menunjukkan penyengatan heterogen setelah infus intravena kontras. Studi lain juga menyimpulkan bahwa ketika dihadapkan pada massa besar berbentuk oval, eksofitik, terbatas dengan jelas yang berasal dari pancreas, dengan penyengatan ringan dan persisten setelah pemberian kontras, dan tanpa dilatasi bilier atau pancreas yang signifikan, diagnosis ACC harus dipertimbangkan. Studi lain menyatakan bahwa MRI lebih baik daripada CT dalam mengidentifikasi batas tumor, perdarahan intratumoral, invasi jaringan, dan dilatasi duktus. Di sisi lain, CT lebih sensitif dalam mendeteksi kalsifikasi sentral dan sering digunakan karena aksesibilitas dan kecepataannya. CT dan MRI secara akurat menggambarkan sebagian besar karakteristik pencitraan ACC, dan kedua modalitas tersebut berkorelasi dengan baik (Calimano-Ramirez *et al.*, 2022)

Tumor neuroendokrin adalah jenis tumor pada pancreas yang akan muncul pada CT Scan sebagai lesi berbentuk bulat, berbatas tegas, yang isodens atau sedikit hypodens yang sangat menyangat setelah pemberiak kontras.(Chiti *et al.*, 2021)



Gambar 14. Acinar cell carcinoma pada laki-laki 78 tahun. A. CT Scan potongan axial pre kontras menunjukkan tumor yang heterogen pada caput pancreas (panah). B. area hypoatenuasi karena necrosis (panah) ditemukan pada potongan axial fase arteri setelah penyengatan. C. Potongan coronal dari tumor pada fase vena menunjukkan ductus biliaris communis yang tidak obstruksi (panah)(Li *et al.*, 2016)

Pasien dengan carcinoma pancreas yang bermetastasis memiliki merupakan salah satu jenis carcinoma dengan angka kejadian ascites maligna tertinggi, pasien-pasien ini menghadapi prognosis yang sangat buruk dibandingkan dengan pasien yang menderita jenis tumor lain (Berger *et al.*, 2023)

2.5 Staging

Untuk staging pada pancreatic ductal adenocarcinoma atau non endocrine pancreatic cancer, sistem staging berdasarkan tumor, nodes dan metastasis (TNM) dianggap sebagai sistem staging cancer yang paling berguna. Tidak ada perubahan yang dibuat pada edisi ke-6 (2002) dan ke-7 (2009) dari AJCC manual staging cancer untuk PDAC. Edisi ke-8 (Oktober 2016) menandai revisi besar pertama dari klasifikasi T dan N dan mulai berlaku untuk pasien yang didiagnosis pada atau setelah 1 Januari 2018. Edisi ke-8 memisahkan tumor pancreas eksokrin dari endokrin (Roalsø, Aunan and Søreide, 2020)

Beikut staging berdasarkan American Joint Committee on Cancer edisi ke 8 untuk tumor exocrine pancreas (Calimano-Ramirez *et al.*, 2022)

IA:

T1 :

T1: Tumor <2 cm pada dimensi yang terbesar, T1a= tumor <0.5 cm pada dimensi yang terbesar, T1b: tumor >0.5 cm dan < 1 cm pada dimensi yang terbesar, T1c: tumor 1-2 cm pada dimensi yang terbesar

N0: Tidak ada metastasis pada lymph node regional

M0: Tidak ada metastasis

IB:

T2: Tumor >2cm dan <4 cm pada dimensi yang terbesar

N0: Tidak ada metastasis pada lymph node regional

M0: Tidak ada metastasis

IIA

T3: tumor >4cm pada dimensi yang terbesar

N0: Tidak ada metastasis pada lymph node regional

M0: Tidak ada metastasis

IIB

T1: Tumor <2cm pada dimensi yang terbesar

T1a: Tumor <0.5 cm pada dimensi yang terbesar

T1b: Tumor >0.5 cm dan <1 cm pada dimensi yang terbesar

T1c: Tumor 1-2 cm pada dimensi yang terbesar

N1: Metastasis pada satu hingga tiga lymph node regional

M0: Tidak ada metastasis yang jauh

III:

T1: Tumor <2cm pada dimensi yang terbesar

T1a: Tumor <0.5 cm pada dimensi yang terbesar

T1b: Tumor >0.5 cm dan <1 cm pada dimensi yang terbesar

T1c: Tumor 1-2 cm pada dimensi yang terbesar

N2: Metastasis pada empat atau lebih lymph node regional

M0: Tidak ada metastasis yang jauh

T2: Tumor >2cm dan <4 cm pada dimensi yang terbesar

N2: Metastasis pada empat atau lebih lymph node regional

M0: Tidak ada metastasis yang jauh

T3: tumor >4cm pada dimensi yang terbesar

N2: Metastasis pada empat atau lebih lymph node regional

M0: Tidak ada metastasis yang jauh

T4: Dibandingkan ukuran tumor, kanker telah tumbuh keluar dari pancreas, ke pembuluh darah besar terdekat

N berapapun:

Nx: Lymph node regional tidak bisa dinilai

N0: Tidak ada metastasis pada lymph node regional

N1: Metastasis pada satu hingga tiga lymph node regional

N2: Metastasis pada empat atau lebih lymph node regional

M0: Tidak ada metastasis yang jauh

IV:

T berapapun:

T1: Tumor <2cm pada dimensi yang terbesar

T1a: Tumor <0.5 cm pada dimensi yang terbesar

T1b: Tumor >0.5 cm dan <1 cm pada dimensi yang terbesar

T1c: Tumor 1-2 cm pada dimensi yang terbesar

T2: Tumor >2cm dan <4 cm pada dimensi yang terbesar

T3: tumor >4cm pada dimensi yang terbesar

T4: Dibandingkan ukuran tumor, kanker telah tumbuh keluar dari pancreas, ke pembuluh darah besar terdekat

N berapapun :

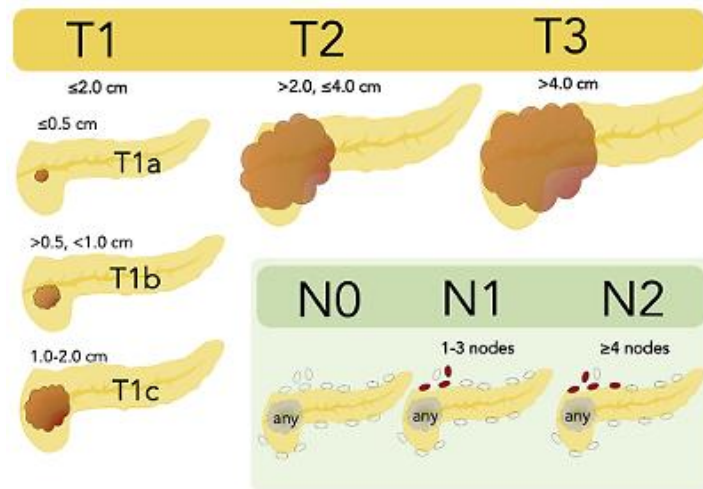
Nx: Lymph node regional tidak bisa dinilai

N0: Tidak ada metastasis pada lymph node regional

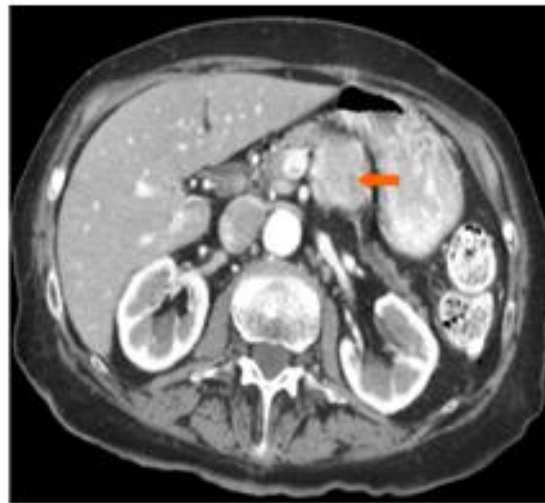
N1: Metastasis pada satu hingga tiga lymph node regional

N2: Metastasis pada empat atau lebih lymph node regional

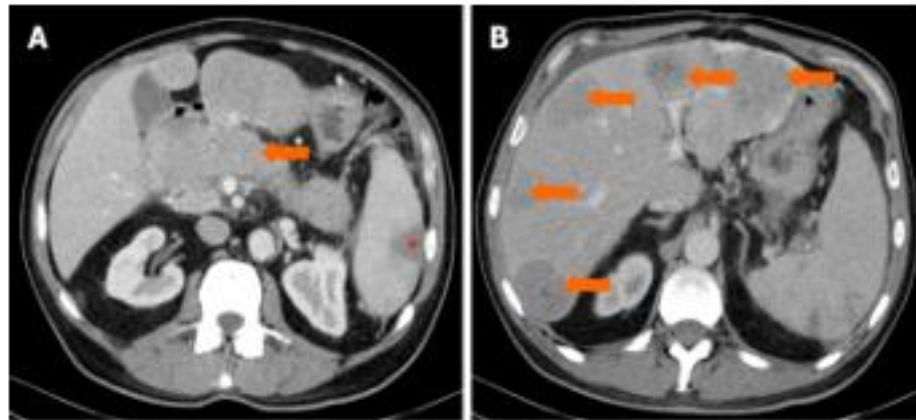
M1: Metastasis jauh



Gambar 15. Ilustrasi dari AJCC edisi ke 8 staging TNM(Roalsø, Aunan and Søreide, 2020)



Gambar 16. Stadium IB (T2, N0, M0). Seorang pasien laki-laki berusia 89 tahun dengan acinar cell carcinoma. Gambar computed tomography (CT) potongan aksial post-kontras fase arteri menunjukkan massa besar di corpus pancreas (panah) berukuran 3,3 cm × 3 cm. Tidak ditemukan adenopati regional.(Calimano-Ramirez *et al.*, 2022)



Gambar 17. Stage IV. Seorang pasien berusia 64 tahun dengan acinar cell carcinoma. A: Gambar aksial post-kontras fase vena portal menunjukkan massa caput pancreas berukuran sekitar 3,2 cm × 2,8 cm (panah); B: Gambar axial post-kontras fase vena portal menunjukkan lesi metastasis hepatik multipel berukuran bervariasi di kedua lobus hepR (panah). Temuan insidental adalah area infark lien (tanda bintang dalam gambar A). (Calimano-Ramirez *et al.*, 2022)

Tabel 4. TNM Staging pancreas(Tamm <i>et al.</i> , 2003)			
Stage	Deskripsi	Level TNM	Keterangan
I	Resectable	T1–2 N0 M0	Tidak ada penyakit extrapancreas. Tidak ada encasement dari axis celiacus atau a.mesenterica supeior
II	Typically resectable	T1–2 N1 M0 T3 N0–1 M0	KGB regional bisa terlibat. Tidak ada encasement dari axis celiacus atau a.mesenterica superior. Bisa terdapat keterlibatan extrahepatic
III	Unresectable	T4 N0–1 M0	KGB regional bisa terlibat. Tidak ada encasement dari axis celiacus atau

			a.mesenterica superior. Bisa keterlibatan ectrahepatic
IV	Unresectable	T dan N berapapun dengan M1	Metastasis liver, peritoneal dan paru

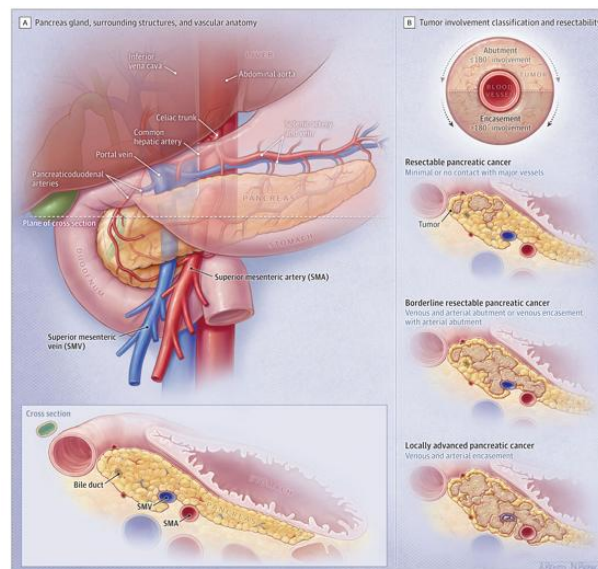
2.6 Resectabilitas

Untuk secara optimal mencocokkan strategi pengobatan dengan penyebaran penyakit, sebuah sistem klasifikasi tiga tahap untuk resektabilitas telah dikembangkan, dimulai pada tahun 2006. Saat ini, klasifikasi yang paling diterima secara luas adalah klasifikasi *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Tumor tidak dapat direseksi jika telah bermetastasis atau menyebar secara lokal, tumor menunjukkan penyebaran vaskuler lokal yang menghalangi reseksi lengkap. Tumor yang resectable biasanya masih diobati dengan operasi reseksi primer; namun, definisinya berbeda-beda di seluruh sistem klasifikasi dan terus berkembang. Pada akhirnya, borderline resectable tumor secara teknis resectable, meskipun sering kali dengan mengorbankan rekonstruksi vaskular, tetapi memiliki risiko tinggi margin reseksi positif dan, oleh karena itu, prognosis yang lebih buruk. (Zins, Matos and Cassinotto, 2018)

Tabel 5. Kriteria menentukan status resektabilitas dari pancreatic ductal adenocarcinoma (Zins, Matos and Cassinotto, 2018)			
Vessel	Primary resectable	Borderline	Unresectable
PV/SMV	Tidak kontak, <180 ⁰ tanpa irreguleritas pada contour vena	Kontak >180 ⁰ dengan deformitas atau thrombus vena tetapi memungkinkan reseksi yang aman dan komplit dan rekonstruksi, kontak dengan IVC	Unreconstructible obstruction, kontak dengan cabang jejunum yang paling proximal

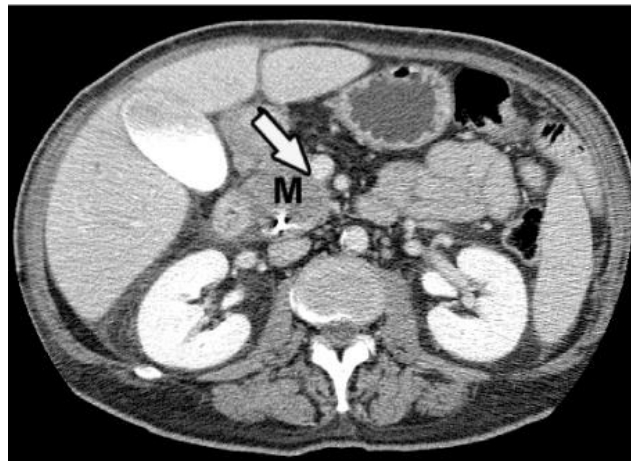
CHA	tidak ada kontak antara arteri dengan tumor	Kontak tanpa ekstensi ke celiac axis atau HA bifurcation	Kontak dengan ekstensi ke bifurcation CA atau CHA
CA	tidak ada kontak antara arteri dengan tumor	Tidak kontak (caput), kontak $<180^{\circ}$ (corpus atau cauda)	Kontak $>180^{\circ}$, kontak dengan aorta
SMA	tidak ada kontak antara arteri dengan tumor	Kontak $<180^{\circ}$	Kontak $>180^{\circ}$, kontak dengan cabang SMA jejunal pertama, kontak dengan aorta

PV= vena porta, SMV= vena superior mesenteric, CA= arteri celiacus, CHA= arteri hepatica communis, SMA= arteri mesenteric superior, IVC= inferior vena cava, HA= arteri hepatica

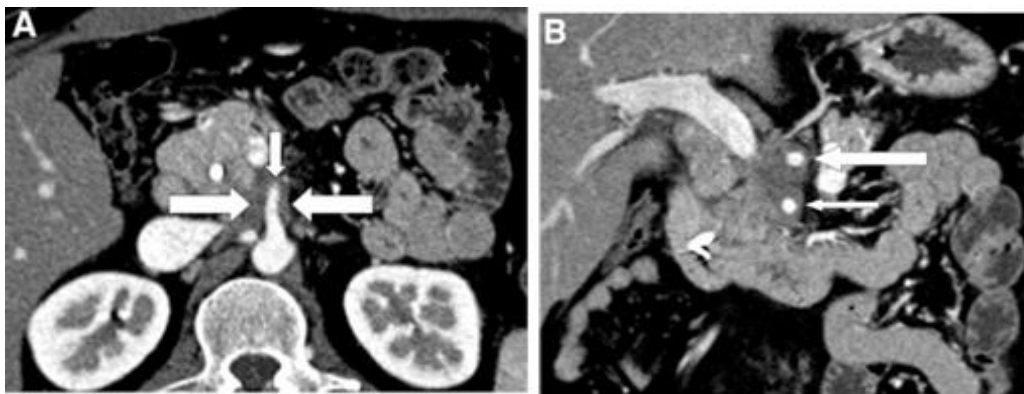


Gambar 18. Spektrum Lokasi kanker pancreas (Park, Chawla and O'Reilly, 2021)

Sedangkan surgical dan pathological margin status dikategorikan sebagai negative resection margin (R0) yaitu tidak adanya sel tumor dalam 1 mm dari resection margin, microscopically positif resection margin (R1), atau adanya gross residual tumor (R2).



Gambar 19. Karsinoma pancreas (M) yang berbatasan dengan lebih dari 180° lingkaran vena mesenterika superior (panah) terlihat pada CT dengan kontras, menunjukkan kemungkinan tinggi adanya encasement, yang dikonfirmasi pada operasi. (Francis, 2003)



Gambar 20. Seorang pria berusia 41 tahun dengan pancreatic adenocarcinoma stadium locally advanced. (A) Gambar CT axial menunjukkan tumor (panah besar) di kedua sisi arteri mesenterika superior (panah kecil). (B) Gambar CT coronal encasement yang melingkari arteri celiacus (panah besar) dan arteri mesenterica superior (panah kecil). (Wong and Lu, 2008)

2. 7 Ca 19-9

Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) adalah kompleks glikoprotein permukaan sel yang paling sering dikaitkan dengan karsinoma duktal pancreas (PDAC). Ca 19-9 secara normal disintesis pada pancreas dan sel ductus bilier normal serta gaster, colon, endometrial dan epitel saliva, ia berada dalam jumlah sedikit di dalam serum dan bisa over ekspresi dalam beberapa kelainan gastrointestinal yang benign. Koprowski yang pertama kali mendeskripsikannya pada tahun 1979 menggunakan antibodi monoklonal tikus pada sel karsinoma kolorektal. Secara historis, CA 19-9 merupakan salah satu penanda tumor yang paling sering digunakan untuk mendiagnosis, mengelola, dan memprediksi prognosis PDAC. Selain itu, tingkat CA 19-9 yang tinggi digunakan sebagai indikasi untuk operasi pada kondisi pancreas yang diduga benign. Aplikasi lainnya dari CA 19-9 yang sering dilakukan pada saluran bilier meliputi penggunaannya dalam membantu mendiagnosis cholangiocarcinoma. Namun, nilai klinisnya tidak terbatas pada sistem hepatopancreatobiliari. Ca 19-9 diproduksi oleh sel ductal pada pancreas, sistem bilier dan epitel sel gaster, colon, uterus dan kelenjar ludah. Sehingga potensi nilai CA 19-9 dalam evaluasi pasien meluas hingga ke kanker gastrointestinal seperti kanker kolorektal dan esofagus serta melampaui saluran gastrointestinal termasuk patologi urologi, ginekologi, paru-paru, dan tiroid. Selain perannya dalam pemeriksaan, CA 19-9 juga menjadi target terapeutik potensial dalam PDAC dan pancreatitis akut.(Scarà, Bottoni and Scatena, 2015; Lee, Teng and Shelat, 2020)

CA 19-9 dihasilkan oleh glikosilasi yang dideregulasi, suatu proses yang secara enzimatik menghubungkan sugar glycan ke lipid dan protein seluler. Dalam pancreas normal, glikosilasi protein memainkan berbagai fungsi penting termasuk melindungi dan melumasi ductus pancreas. Namun, selama perkembangan kanker, terjadi penyimpangan glikosilasi, salah satu ciri khas kanker, terjadi karena berbagai modifikasi yang menghasilkan pembentukan berbagai residu terglykosilasi seperti CA 19-9 (Sla) yang telah muncul sebagai biomarker potensial.(Salleh, Thyagarajan and Sahu, 2020)

Antigen sialyl-Lewis a baru-baru ini telah terbukti bahwa selain determinan ini, yang terikat pada satu molekul sialic acid, terdapat bentuk lain yang terutama dikeluarkan pada sel epitel non-malignant (disialyl-Lewis a) dan terikat pada dua molekul *sialic acid*. Molekul 'normal' ini berfungsi sebagai ligan untuk reseptor imunosupresif dan berkontribusi dalam menjaga homeostasis imunologis membran mukosa gastrointestinal. Pada tahap awal karsinogenesis, penghambatan gen sialil-transferase menyebabkan sintesis parsial ikatan yang tidak lengkap pada residu sialic acid kedua, yang mengakibatkan penumpukan antigen monosialyl Lewis a pada sel tumor. Selama perjalanan progresif penyakit neoplastik, hipoksia menginduksi transkripsi beberapa gen yang bertanggung jawab atas glikosilasi yang terlibat dalam sintesis sialyl-Lewis a, dan ekspresi penentu ini kemudian dipercepat lebih lanjut pada sel-sel yang hipoksia resisten dengan tingkat malignancy yang tinggi, yang menjadi clone dominan pada advanced tumor dengan frekuensi metastasis hematogenik yang tinggi. (Luchini *et al.*, 2020)

Sekarang, berdasarkan data terbaru yang menganalisis akurasi diagnostik pada pasien dengan kanker pancreas, terlihat jelas bahwa kegunaan diagnostik CA 19-9 memiliki batasan penting, terutama terkait dengan sensitivitas rendah pada pasien bergejala dan PPV rendah. Khususnya untuk hal-hal berikut (Scarà, Bottoni and Scatena, 2015):

- Ketidakmampuan mendeteksi CA 19-9 pada subjek yang memiliki defisiensi fucosyltransferase, sekitar 5–10% dari populasi Kaukasia, yang tidak dapat mensintesis epitop Ca-19-9. Oleh karena itu, pada pasien dengan genotipe Lewis a–b–, hasil negatif palsu untuk kadar serum CA 19-9 dapat diperoleh bahkan pada kasus kanker pancreas stadium lanjut. Hal ini berarti sensitivitas maksimum CA 19-9 untuk kanker pancreas pada populasi Kaukasia adalah 90–95
- Kemunculan sialyl Lewis a dalam serum tidak spesifik untuk gangguan malignan, dan pasien dengan gangguan benigna terkadang menunjukkan peningkatan kadar serum sialyl Lewis a.

- Peningkatan sesekali dan sementara kadar CA 19-9 dalam serum pada berbagai kondisi benigna membatasi kegunaannya dalam diagnosis, karena sialyl Lewis x bukanlah penanda kanker yang spesifik dalam arti yang ketat. Penentu ini diekspresikan oleh sejumlah kecil sel epitel duktal di pancreas normal, dan kadar serumnya menunjukkan peningkatan, terkadang dramatis, pada beberapa gangguan non-malignant seperti penyakit inflamasi, termasuk pancreatitis kronis dan akut, sirosis hati, kolangitis, dan ikterus obstruktif. Kondisi benigna lainnya, termasuk kista ovarium, gagal jantung, tiroiditis Hashimoto, artritis reumatoid, dan divertikulitis, telah dilaporkan menyebabkan peningkatan kadar CA 19-9 serum
- Kemungkinan mendeteksi peningkatan kadar CA 19-9 pada berbagai jenis adenokarsinoma, terutama pada kanker gastrointestinal stadium lanjut. Dalam studi tinjauan, Steinberg melaporkan persentase peningkatan, yang kadang-kadang dapat signifikan, pada kadar CA 19-9 pada pasien dengan kanker saluran empedu, kanker lambung, dan kanker kolorektal, serta kanker hepatoseluler
- Kurangnya sensitivitas CA 19-9 untuk kanker pancreas stadium awal atau berdiameter kecil. Karena konsentrasi serum CA 19-9 sangat berkorelasi dengan ukuran tumor pada sebagian besar, jika tidak semua, pasien dengan kanker pancreas, hanya 50% pasien dengan kanker pancreas berdiameter kurang dari 3 cm yang menunjukkan peningkatan kadar CA 19-9, sehingga sulit menggunakan CA 19-9 sebagai penanda untuk diagnosis dini kanker pancreas
- Korelasi yang buruk antara derajat diferensiasi sel tumor dan tingkat serum CA 19-9 (National Health Insurance Corporation). Kanker pancreas yang berdiferensiasi buruk tampaknya menunjukkan kadar CA 19-9 lebih sedikit daripada kanker yang berdiferensiasi sedang atau baik.

Telah dilaporkan bahwa peningkatan kadar Ca 19-9 dapat ditemukan pada kondisi non malignant seperti penyakit paru, thyroid, diabetes mellitus dan gynecologys. Dalam sebuah penelitian yang dilakukan oleh Sunyoung dkk, dari total 192 kasus yang ditemukan dengan kadar Ca 19-9 ≥ 80 U/ml didapatkan 63 kasus diantaranya

dengan penyakit hepar, 32 kasus dengan penyakit pulmonal, 38 dengan penyakit gynecologic, 13 kasus dengan penyakit endokrin, bahkan terdapat 45 kasus dengan penyebab yang tidak diketahui

Etiologic diseases	No. of subjects
Hepatic diseases	63 (32.8%)
Pulmonary diseases	32 (16.7%)
Gynecologic diseases	38 (19.8%)
Endocrine diseases	13 (6.8%)
Spleen cyst	1 (0.5%)
Unknown cause	45 (23.4%)

Tabel 6. Kategori etiologi penyakit yang dapat meningkatkan kadar Ca 19-9 tanpa bukti malignancy atau penyakit pancreatobilier (Kim *et al.*, 2020)

2.7.1 Hubungan Ca 19-9 dengan staging carcinoma pancreas

Penanda tumor yang ideal harus spesifik untuk jenis tumor tertentu dan sangat sensitif untuk menghindari diagnosis positif palsu. Namun, CA 19-9 tampaknya tidak sesuai dengan kriteria ini karena sensitivitasnya yang tidak memadai, hasil negatif palsu pada golongan darah Lewis negatif (Lea-b-), dan hasil positif palsu yang tinggi yang disebabkan oleh obstruktif ikterus (10-60%). Keterbatasan utama CA 19-9 adalah bahwa hal itu mungkin nyata meningkat pada pasien dengan keganasan lain seperti kanker kolorektal, liver, breast, dan paru serta penyakit non-ganas seperti ikterus obstruktif, pancreatitis, sirosis, dan gangguan paru. Laporan sebelumnya telah mendeteksi sebanyak 1.000 - 6.000 U / mL CA 19-9 pada pasien kolangitis. Karena kadar serum CA 19-9 saja tidak dapat membedakan antara lesi jinak, prekursor, dan ganas pancreas dan system bilier, *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) mengklaim spesifisitas dan sensitivitas CA 19-9 saja tidak memadai untuk diagnosis yang dapat diandalkan pada carcinoma pancreas. Karena keterbatasan hal tersebut, *National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB) sangat merekomendasikan bahwa diagnosis kanker pancreas dengan peningkatan CA 19-9 diterapkan bersama dengan pendekatan pemeriksaan gabungan, seperti computed tomography (CT) atau endoskopi ultrasonografi (EUS). Namun tingkat kelangsungan hidup pasien

pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) telah terbukti berbanding terbalik dengan tingkat CA 19-9. Dalam beberapa laporan-laporan, peningkatan kadar CA 19-9 ditemukan berhubungan dengan lesi yang tidak dapat direseksi atau jumlah tumor stadium lanjut yang lebih banyak, yang mengindikasikan prognosis yang buruk untuk pasien PDAC. Karena Ca 19-9 adalah gluco protein yang diperproduksi oleh tumor, ia proporsional terhadap jumlah jaringan tumor, yang memprediksi resectabilitas. (Wu *et al.*, 2013)

Mengingat pentingnya biomarker ini, penelitian yang dilakukan oleh Isacoff dkk. telah menunjukkan bahwa pasien dengan kadar CA 19-9 yang normal (yaitu, 36 U / mL atau kurang) selama terapi awal memiliki tingkat kelangsungan hidup rata-rata yang lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang mengalami peningkatan kadar CA 19-9 yang tinggi (lebih dari 36 U/mL) (Wu *et al.*, 2013)

Lebih lanjut, rata-rata kelangsungan hidup pasien PDAC yang mengalami penurunan kadar CA 19-9 sebesar 90% secara signifikan lebih lama dibandingkan dengan pasien yang mengalami penurunan kadar biomarker ini kurang dari 90%. Namun, karena CA 19-9 adalah antigen yang terkait dengan tumor tetapi bukan antigen spesifik tumor, implikasinya adalah tidak patognomonik untuk kanker pancreas. Antigen ini diketahui disintesis oleh kantung empedu, sel epitel pancreas, lambung, dan saluran empedu, yang menjelaskan peningkatan tingkat CA 19-9 pada kondisi jinak maupun lanjut dari banyak keganasan. (Salleh, Thyagarajan and Sahu, 2020)

Pada suatu penelitian didapatkan CA19-9 pra operasi sangat terkait dengan stadium patologis. Seperti yang ditunjukkan berikut, nilai median CA 19-9 pra operasi meningkat dengan meningkatnya stadium. Demikian pula, nilai median kadar CA19-9 pra operasi lebih rendah untuk pasien dengan kelenjar getah bening negatif dibandingkan dengan kelenjar getah bening positif (masing-masing 90 v 164 U / mL; nonparametrik $P = .06$) dan untuk pasien dengan penyakit T1 / T2 versus T3 (masing-masing 41 v 162 U / mL; $P = .03$). (Ferrone *et al.*, 2006)

Stage	No. of Patients	Median Preoperative CA19-9 (U/mL)
Ia	14	20.5
Ib	18	86
IIa	42	105
IIb	97	164
IV	5	182

Tabel 7. Preoperative CA19-9 Level As a Predictor of Pathologic Stage (Ferrone *et al.*, 2006)

Dalam sebuah penelitian lain oleh Kim *et al* yang mengevaluasi kadar serum ca 19-9 pada 114 pasien carcinom pancreas didapatkan adanya korelasi positif antara staging carcinoma pancreas dengan rata-rata nilai preoperative CA 19-9 dimana pasien stage IA memiliki rata-rata serum CA 19-9 adalah 40.05 U/ml, pasien stage IIA memiliki rata-rata level serum 469.64 U/ml, pasien stage IIB memiliki rata-rata level serum 747.79 U/ml, pasien stage III memiliki rata-rata level serum 709 U/ml, sedangkan pasien stage IV memiliki rata-rata kadar serum CA 19-9 levels of 3,239 U/ml (Ballehaninna and Chamberlain, 2011)

2.7.2 Hubungan Ca 19-9 dengan resectabilitas

Kadar CA 19-9 serum tidak memiliki peran dalam skrining populasi asimtomatik yang tidak signifikan, dan memiliki sensitivitas dan spesifisitas masing-masing 79-81% dan 82-90% untuk diagnosis carcinoma pancreas pada pasien dengan gejala. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa serum CA 19-9 lebih tinggi pada pasien yang unresectable dan disarankan sebagai predictor pada unresectable disease ketika nilainya sangat tinggi. Karena Ca 19-9 adalah gluco protein yang diproduksi oleh tumor, ia proporsional terhadap jumlah jaringan tumor, yang memprediksi resectabilitas. Pra-operasi CA 19-9 kadar serum <100 U/ml menyiratkan kemungkinan penyakit resectable sedangkan tingkat > 100 U / ml bisa menunjukkan penyakit yang unresectable atau metastasis. (Ballehaninna and Chamberlain, 2011; Santucci *et al.*, 2018; Shalita*, 2024)

Dalam sebuah studi yang dilakukan oleh Mehmet et.al pada 51 pasien didapatkan hasil sebagai berikut:

Group	No. of patients	Serum CA 19-9 levels, U/mL		
		Median	Mean	SEM
Resectable	18	19.3	68.8	33.2
Unresectable (locally advanced)	15	302	380	53.3
Inoperable (metastatic)	18	500	509	129

SEM = standard error of the mean.

Tabel 8. Serum CA19-9 levels of resectable, unresectable and metastatic pancreatic adenocarcinoma

Walaupun terdapat korelasi antara kadar CA 19-9 dengan resectabilitas dalam beberapa studi namun tidak dijelaskan secara spesifik kriteria apa yang digunakan dalam studi tersebut untuk menentukan kriteria resectabilitasnya mengingat ada beberapa kriteria untuk menentukan resectabilitas seperti MD Anderson dan NCC. Dalam sebuah studi yang dilakukan oleh Kim Young Choon dkk. Dari 72 pasien ca pancreas yang resectable pada imaging hanya 24 orang (33%) yang secara komplit resectable (R0) pada pemeriksaan patologi; 48 pasien lainnya diidentifikasi sebagai unresectable (R1/2) karena metastasis yang tidak diduga dan penyebaran secara local pada saat operasi, invasi superior mesenteric artery, n = 18; invasi superior mesenteric artery dan truncus coeliacus, n = 1; invasi truncus coeliacus, n = 2) atau residual tumor pada post operasi pemeriksaan patologi (n = 11) dengan hasil CA 19-9 yang meningkat secara signifikan terkait AJC staging dan ukuran tumor namun tidak dijelaskan lebih lanjut mengenai kadar Ca 19-9 pada pasien dengan invasi vascular. (Kim *et al.*, 2009) Pada studi lain yang dilakukan oleh Barton dkk pada 143 pasien yang menjalani pancreatoduodenectomy untuk pancreatic adenocarcinoma, tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara kadar Ca 19-9 dan keterlibatan vascular. (Coppola *et al.*, 2022) Maka dapat ditarik hipotesis awal bahwa korelasi positif CA 19-9 dengan resectabilitas lebih spesifik terkait dengan metastasis dan penyebaran tumor secara local bukan pada invasi ke vascular karena CA 19-9 dikeluarkan oleh sel tumor sehingga banyaknya sel tumor yang akan mempengaruhi kadar CA 19-9

2.8 Alkali fosfatase

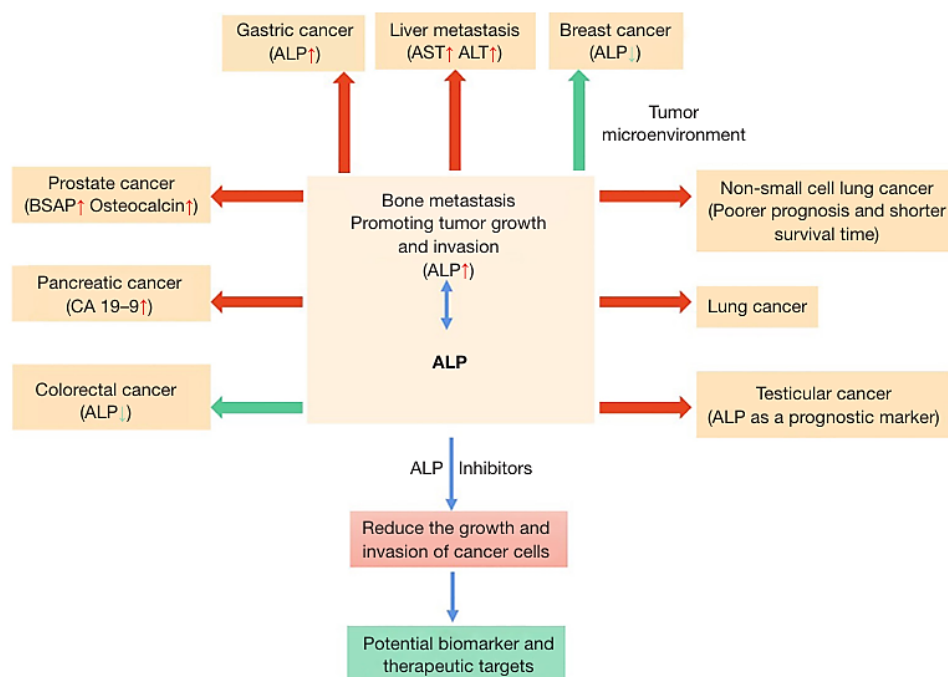
Alkali fosfatase (ALP) adalah sekelompok enzim yang mengkatalisis hidrolisis ester fosfat pada pH alkali, yang menghasilkan pembentukan fosfat anorganik. Enzim ini tersebar luas, dan aktivitasnya ditemukan di berbagai jaringan termasuk tulang, hepar, intestine, dan plasenta. Namun, abnormalitas dalam ekspresi dan aktivitas ALP telah diamati pada jenis kanker tertentu. Dalam beberapa kasus, tingkat serum ALP yang meningkat diamati pada pasien dengan metastasis hepar dan tulang. Dalam kasus lain, peningkatan kadar ALP telah diamati pada pasien dengan kanker pancreas dan paru-paru. Di sisi lain, ekspresi ALP yang rendah juga dikaitkan dengan prognosis yang buruk pada pasien dengan jenis tumor tertentu, termasuk kanker kolorektal (CRC), kanker payudara, dan *non-small cell lung cancer* (NSCLC). Dalam kasus ini, aktivitas ALP yang rendah mungkin terkait dengan penurunan diferensiasi sel kanker dan peningkatan proliferasi sel kanker. (Jiang, Zeng and He, 2023)

Nilai normal alkali fosfatase adalah 20-140 U/L (Sharma, Pal and Prasad, 2014). Alkali fosfatase telah ditemukan meningkat pada beberapa kasus carcinoma pancreas, meskipun mekanisme yang tepat tidak dipahami dengan baik. Dalam sebuah penelitian, peningkatan kadar ALP diamati pada sekitar 30% pasien dengan carcinoma pancreas. Namun, dalam kombinasi dengan tumor lain penanda seperti CA 19-9, meningkatnya kadar ALP dapat digunakan untuk membantu dalam mendiagnosis pancreas kanker. Sementara peran pasti ALP dalam carcinoma pancreas masih belum diketahui, beberapa penelitian menunjukkan bahwa ALP mungkin terlibat dalam mendorong pertumbuhan dan invasi tumor. Dalam penelitian pada hewan, menghambat ALP ditemukan mengurangi perkembangan dan metastasis carcinoma pancreas. (Jiang, Zeng and He, 2023)

ALP tidak spesifik untuk carcinoma pancreas dan juga bisa meningkat pada kondisi lain seperti penyakit hati dan tulang, sehingga menjadikannya penanda yang tidak spesifik untuk carcinoma pancreas. Sementara isozim plasenta, PLALP, terlokalisasi di pancreas, sehingga kita dapat mempelajari mekanisme spesifik PLALP di pancreas, dan isozim ini dapat digunakan lebih lanjut sebagai penanda carcinoma pancreas. Dalam sebuah studi yang dilakukan oleh Carol et al didapatkan pasien

dengan kedua kadar Ca 19-9 dan ALP yang tinggi memiliki 46% resiko untuk didiagnosa carcinoma pancreatic (Smyth *et al.*, 2015). Secara keseluruhan, sementara kadar ALP yang meningkat mungkin menjadi penanda potensial untuk kanker pancreas, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk sepenuhnya memahami peran ALP dalam pancreas dan untuk mengidentifikasi potensi terapi dari targetting ALP dalam pengobatan carcinoma pancreas (Jiang, Zeng and He, 2023)

Belum ada penelitian yang menilai korelasi staging dan resectabilitas ca caput pancreas terhadap alkali fosfatase sehingga jika ditemukan korelasi maka hal ini dapat dijadikan pertimbangan dalam penegakkan diagnosis ke depannya.



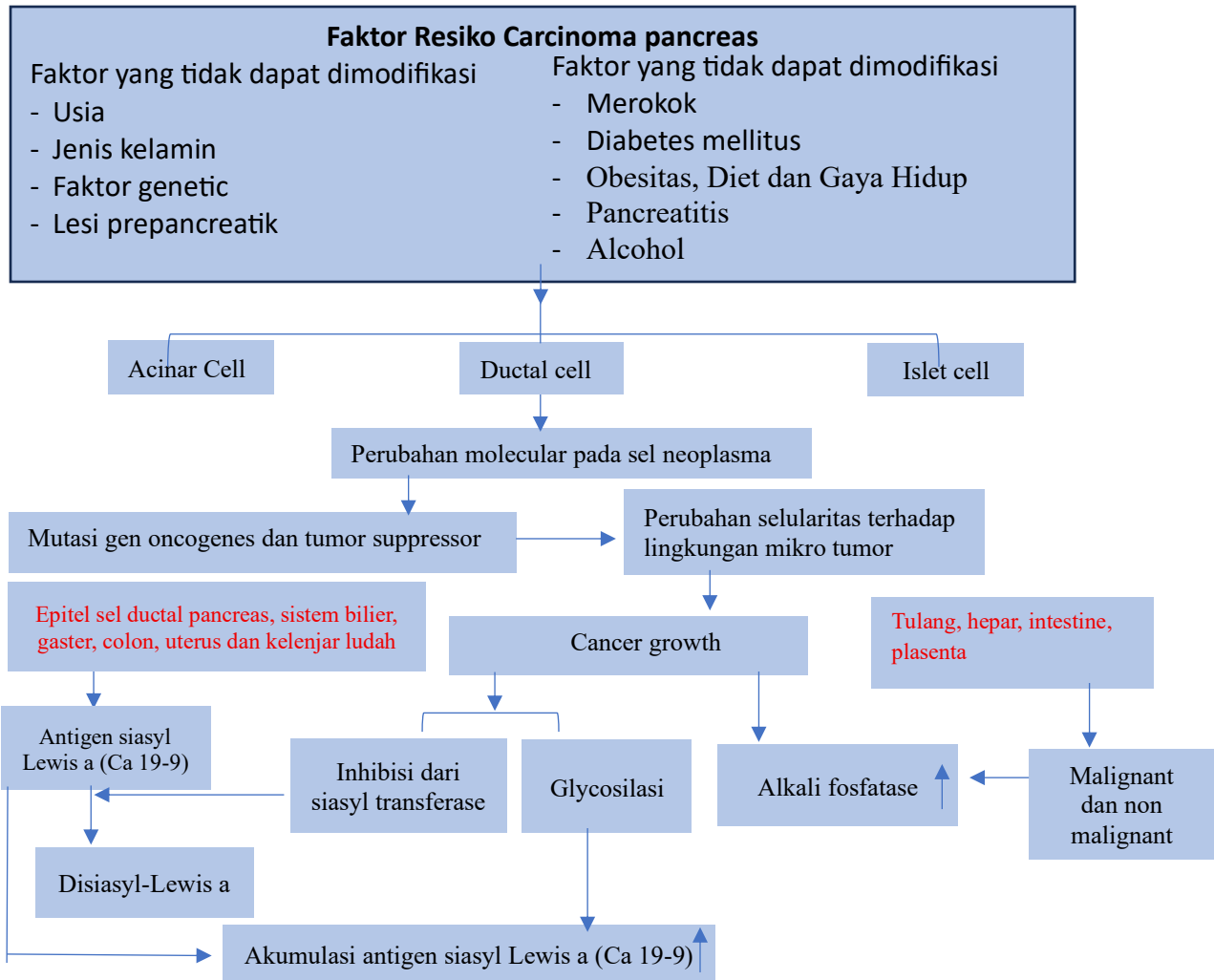
Gambar 21 . Kelainan dalam ekspresi dan aktivitas ALP telah diamati pada beberapa jenis kanker. Pada beberapa kasus, termasuk ca prostat, metastasis hati, ca pancreas, ca paru dan ca testis, peningkatan kadar serum ALP diamati pada pasien dengan metastasis tulang. Sementara itu, aktivitas ALP yang rendah dikaitkan dengan ca payudara dan ca colorectal. Inhibitor ALP dapat mengurangi pertumbuhan dan invasi sel kanker. Secara keseluruhan, ALP mungkin menjadi biomarker tumor potensial dan target terapeutik potensial. Panah merah menunjukkan ekskresi yang meningkat, sedangkan panah hijau menunjukkan ekskresi yang menurun. ALP, alkali fosfatase; AST, aspartat aminotransferase; ALT, alanin aminotransferase;

BSAP, bone-specific alkaline phosphatase; CA 19-9, carbohydrate antigen 19-9.(Jiang, Zeng and He, 2023)

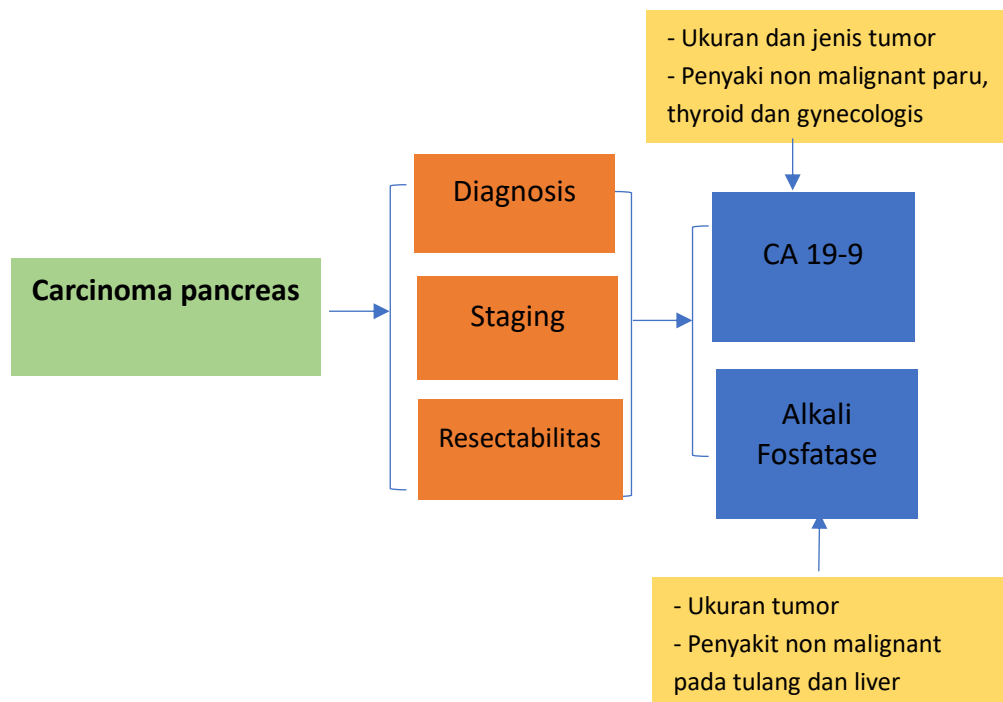
BAB III

KERANGKA PENELITIAN

1.1. Kerangka Teori



1.2. Kerangka Konsep



Populasi :

Variable Independen :

Variabel Dependen :

Variabel Perancu :