



PERBEDAAN KADAR SERUM CEA DALAM DETEKSI KANKER REKTUM PRIMER DAN REKURENSI LOKAL DI RSUP DR. KARIADI SEMARANG PERIODE JANUARI 2013 – DESEMBER 2014

Bernardus Parish Budiono¹, Joni Then², Hermawan Istiadi²

*DIFFERENCES OF CEA SERUM LEVELS IN THE DETECTION OF PRIMARY AND LOCALLY RECURRENT RECTAL CANCER
AT DR KARIADI HOSPITAL SEMARANG IN THE PERIODE JANUARY 2013 – DECEMBER 2014*

ABSTRACT

Background: CEA is a classic tumor marker for colorectal cancer, and has been used to diagnosis, monitor for recurrence, and as prognostic factor. This study aimed to compare differences at initial diagnosis CEA serum levels and relationship with locally recurrence in patients with rectal cancer.

Methods: This retrospective study included 42 patients with rectal cancer were retrieved from medical records from January 2013 to December 2014, consisted of 23 women and 19 men, the location of the rectum tumor, preoperative serum levels of CEA, operative procedure, histopathological types and locally recurrence.

Results: There was no significant difference between preoperative CEA serum levels of the tumor location ($p=0.106$ vs $p=0.100$), did not differ significantly between the location of the tumor with locally recurrence ($p=0.525$ vs $p=0.200$). Tendency of locally recurrence on preoperative CEA serum levels with a cut off point of 8.75 mg/dl (sensitivity 66.7%, specificity 33.3%).

Conclusion: Differences in the anatomical location of the tumor to the peritoneal reflection does not affect the difference in preoperative CEA serum levels and a trend toward locally recurrence on preoperative CEA serum levels with a cut off point of 8.75 mg/dl.

Keywords: CEA, locally recurrence, rectum cancer

ABSTRAK

Latar belakang: CEA merupakan penanda tumor yang klasik pada kanker kolorektal dan telah digunakan untuk penegakan diagnosis, evaluasi rekurensi dan sebagai faktor prognostik. Penelitian ini bertujuan membandingkan perbedaan kadar serum CEA saat diagnosis awal ditegakkan dan hubungan dengan adanya rekurensi lokal pada pasien dengan kanker rektum.

Metode: Penelitian retrospektif ini mengikutsertakan 42 pasien dengan kanker rektum yang diambil dari rekam medis sejak Januari 2013 sampai Desember 2014, terdiri dari 23 wanita dan 19 pria, lokasi tumor rektum, kadar serum CEA preoperasi, tindakan operasi, jenis histopatologi dan adanya rekurensi lokal.

Hasil: Tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara kadar serum CEA preoperasi terhadap lokasi tumor ($p=0,106$ vs $p=0,100$), tidak berbeda signifikan antara rekurensi lokal terhadap lokasi ($p=0,525$ vs $p=0,200$). Kecenderungan rekurensi lokal pada kadar serum CEA preoperasi dengan *cut off point* 8,75 mg/dl (sensitivitas 66,7%, spesifisitas 33,3%).

Simpulan: Perbedaan lokasi tumor secara anatomis terhadap refleksi peritoneal tidak mempengaruhi perbedaan kadar serum CEA preoperasi dan kecenderungan adanya rekurensi lokal pada kadar serum CEA preoperasi dengan *cut off point* 8,75 mg/dl (sensitivitas 66,7%, spesifisitas 33,3%).

Kata Kunci: CEA, rekurensi lokal, kanker rektum

¹ Staf Sub Bagian Bedah Digestif Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Semarang

² Residen Bedah Umum Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Semarang

PENDAHULUAN

Keganasan kolorektal (KKR) merupakan keganasan dengan penderita terbanyak ketiga didunia dengan jumlah kasus baru terdiagnosis sebanyak 1,4 juta pada tahun 2012. Jenis KKR yang banyak dijumpai adalah adenokarsinoma (95%), sedangkan jenis lain yang dapat dijumpai adalah karsinoma musinosa dan adenoskuamosa. Di Indonesia insidensi KKR menduduki urutan kesembilan kasus keganasan terbanyak di Indonesia dengan jumlah kasus 1,6/100.000 penduduk dan jumlah ini diperkirakan akan meningkat seiring dengan perubahan pola hidup penduduk Indonesia.^{1,2} Berdasarkan laporan program yang berasal dari Rumah Sakit dan Puskesmas di kota Semarang tahun 2009, kasus penyakit kanker yang ditemukan sebanyak 11.862 kasus dan menjadi penyebab kematian terbanyak kedua setelah penyakit jantung dan pembuluh darah pada kategori penyakit tidak menular.²

CEA merupakan tumor marker yang secara luas digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis kanker kolorektal saat terdiagnosis pertama kali dan merupakan bagian dari surveillance.³ Pasien dengan tumor rektal tidak selalu ditemukan adanya peningkatan kadar CEA tanpa diketahui hipotesis yang jelas, namun CEA akan meningkat sampai 50% saat *follow up* dengan adanya kekambuhan.⁴

Penelitian yang dilakukan Chang *et al* terhadap 438 pasien dengan kanker kolorektal yang menjalani pembedahan kuratif dan terjadinya rekurensi, ditemukan kadar CEA meningkat sebanyak 20% pasien saat pertama kali terdiagnosis dan sebanyak 46,6% pasien saat terjadinya rekurensi.⁵

Penelitian ini bertujuan membandingkan perbedaan kadar serum CEA preoperasi saat diagnosis awal ditegakkan dan hubungan dengan adanya rekurensi pada pasien dengan kanker rektum.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif analitik. Data dikelompokkan berdasarkan usia, jenis kelamin, lokasi tumor rektum (letak tinggi atau letak rendah) berdasarkan hasil pemeriksaan kolonoskopi, kadar CEA

preoperatif, hasil pemeriksaan histopatologi, dan ada tidaknya rekurensi.

Populasi penelitian adalah pasien yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan diagnosis berdasarkan kode *International Classification of Disease-9* (ICD-9) untuk kanker rektum preoperatif. Sampel diambil dengan teknik total sampling dari penderita kanker rektum selama kurun waktu 24 bulan periode Januari 2013 – Desember 2014 dari Instalasi Rekam Medis RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Variabel penelitian ini sebagai variabel bebas adalah lokasi tumor rektum, jenis histopatologi dan jenis prosedur pembedahan. Sedangkan variabel tergantungnya adalah kadar CEA saat diagnosis awal ditegakkan dan kejadian rekurensi lokal.

HASIL

Sebanyak 42 pasien yang terdiri dari 19 laki-laki (45,2%) dan 23 perempuan (54,8%), rerata umur $52,45 \pm 11,14$ dan nilai median 50.5 (32–80 tahun). Frekuensi lokasi tumor terbanyak pada rektum letak rendah 28 pasien (66,7%) vs rektum letak tinggi 14 pasien (33,3%). Gambaran histopatologi berupa adenokarsinoma *well differentiated* mendominasi gambaran histopatologi yang paling sering sebanyak 24 pasien (57,1%). Didapatkan angka rekurensi lokal sebanyak 15 pasien (35,7%) kasus keganasan rektum. Frekuensi jenis prosedur pembedahan Mille's 27 pasien (64,3%) vs laparoscopi LAR 15 pasien (35,7%). Kadar CEA pre operasi vs post operasi memiliki rerata yang hampir sama yaitu $27,19 \pm 35,05$ vs $20,08 \pm 55,35$. Frekuensi dan presentase serta nilai rerata disajikan pada tabel berikut.

Pada uji normalitas data didapatkan data tidak normal sehingga uji beda menggunakan *Mann-Whitney U test*. Dari uji tersebut didapatkan bahwa kadar CEA preoperasi vs kadar CEA post operasi tidak berbeda signifikan terhadap letak tumor ($p=0,699$ vs $p=0,209$). Kadar CEA pre operasi dan post operasi tumor rektum letak rendah tidak berbeda signifikan ($p=0,106$), sedangkan tumor rektum letak tinggi memiliki perbedaan signifikan

Tabel 4. Uji beda selisih CEA berdasarkan jenis operasi

Jenis Operasi	Median (min – max)	<i>p</i>
Mile's Procedure	-6,6 (-152,9 – 238)	0,665*§
Laparascopy LAR	-7,3 (-107,6 – 193,2)	0,166

Tabel 1. Frekuensi dan Persentase

Deskripsi		Frekuensi	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Laki-laki	19	45,2
	Perempuan	23	54,8
Lokasi Tumor	Rendah	28	66,7
	Tinggi	14	33,3
Histopatologi (PA)	Adenocarcinoma well differentiated	24	57,1
	Adenocarcinoma moderate differentiated	14	33,3
	Adenocarcinoma poor differentiated	3	7,2
	Lain-lain	1	2,4
Rekurensilokal	Ya	15	35,7
	Tidak	27	64,3

Tabel 2. Jenis Operasi dan CEA

Variabel	F (%)	Mean ± SD	Median (min-max)
Jenis operasi			
Mile's Procedure	27 (64,3)		
Laparascopy LAR	15 (35,7)		
CEA pre operasi		27,19 ± 35,05	13,2 (2,4 - 156)
CEA post operasi		20,08 ± 55,35	2,4 (0,6 - 256)

Tabel 3. Hasil uji beda CEA pre dan post operasi berdasarkan letak tumor

CEA	F (%)	Mean ± SD	Median (min-max)
CEA Pre operasi	13,3 (2,4 - 156)	12,9 (3,5 - 110)	0,699 [§]
CEA Post operasi	3,05 (0,8 - 256)	2,3 (0,6 - 10)	0,209 [§]
p	0,106 [£]	0,001 ^{*£}	
Selisih CEA	-4,05 (-152,9 - 238)	-10,8 (-107,6 - (-1))	0,083 [§]

($p=0,001$). Selisih kadar CEA berdasarkan jenis pembedahan prosedur Mille's vs laparoscopi LAR tidak berbeda signifikan ($p=0,665$ vs $p=0,166$).

Untuk mengetahui *cut-off point* kadar CEA terhadap berkembangnya rekurensi lokal pada kasus tumor rektum, kami menggunakan kurva ROC (*Receiver Operator Characteristic*). Didapatkan kecenderungan metastasis pada kadar serum CEA preoperasi dengan *cut-off point* 8,75 mg/dl (sensitivitas 66,7% dan spesifisitas 33,3%). Untuk mengetahui adanya hubungan antara letak tumor dengan adanya rekurensi lokal kami analisis

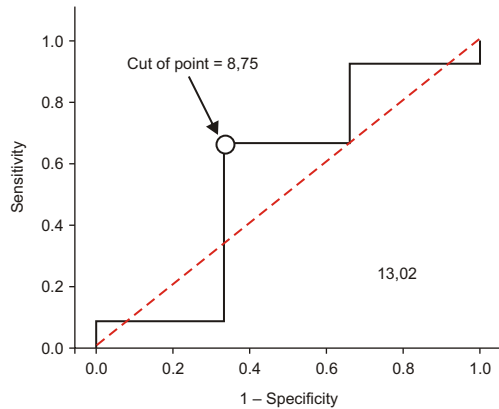
menggunakan uji *Pearson Chi-Square*, didapatkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara letak tumor dengan adanya rekurensi lokal ($p=0,525$).

PEMBAHASAN

Pada penelitian kami dapatkan bahwa kadar CEA preoperasi vs kadar CEA post operasi tidak berbeda signifikan terhadap letak tumor rektum ($p=0,699$ vs $p=0,209$). Kadar CEA pre operasi dan post operasi tumor rektum letak rendah tidak

Tabel 5. Analisis letak tumor dengan adanya rekurensi lokal

CEA	Letak Tumor		<i>p</i>	OR
	Rendah	Tinggi		
< 8,75	2 (66,7)	4 (33,3)	0,525	4,00
≥ 8,75	1 (33,3)	8 (66,7)		0,273 – 58,562

**Gambar 1.** Kurva ROC.

berbeda signifikan ($p=0,106$), sedangkan tumor rektum letak tinggi memiliki perbedaan signifikan ($p=0,001$).

Pada penelitian kami didapatkan bahwa tidak ada hubungan yang bermakna antara lokasi tumor baik pada rektum letak tinggi maupun letak rendah dengan adanya rekurensi lokal ($p=0,525$).

Banyak faktor yang mempengaruhi kadar serum CEA diantaranya produksi, ekskresi dan metabolisme. Tumor kolorektal differensiasi baik lebih banyak memproduksi CEA dibandingkan differensiasi buruk, sehingga pada penelitian selanjutnya dibutuhkan pemisahan variabel berdasarkan differensiasi tumor. Seperti diketahui bahwa hepar adalah organ utama metabolisme CEA, sehingga pada pasien dengan gangguan fungsi hepar kadar CEA relatif lebih tinggi. Beberapa penelitian melaporkan bahwa pasien dengan tumor yang berlokasi pada kolon descendens secara umum memiliki insidensi lebih tinggi dalam hal peningkatan serum CEA dibanding kolon ascendens.⁶ Penelitian yang dilakukan Sugarbaker menunjukkan pada obstruksi usus dapat meningkatkan kadar serum CEA dan tindakan dekompresi dapat menurunkan kadarnya.⁷ Sindrom metabolik seperti obesitas,

resistensi insulin, hipertensi, dan dislipidemia juga dapat mempengaruhi kadar CEA. Sindrom metabolik telah diidentifikasi sebagai faktor resiko penyebab berkembangnya kanker seperti kanker payudara dan kolon.⁸ Selain itu, kadar CEA dua kali lipat lebih tinggi pada perokok.⁹

SIMPULAN

Perbedaan lokasi tumor secara anatomis terhadap refleksi peritoneal tidak mempengaruhi perbedaan kadar serum CEA preoperasi, post operasi maupun kejadian rekurensi lokal. *Cut-off point* kadar CEA terhadap kecenderungan terjadinya metastasis kami tentukan menggunakan kurva ROC sebesar 8,75 mg/dl (sensitivitas 66,7% dan spesifisitas 33,3%).

DAFTAR PUSTAKA

1. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 1999–2008 Incidence and Mortality Web-based Report. Atlanta (GA): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute; 2012
2. Profil Kesehatan Kota Semarang tahun 2009; Dinas Kesehatan Kota Semarang. 2009
3. Osaka A, *et al.* A novel role of serum cytochrome c as a tumor marker in patients with operable cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 371–377.
4. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):CD002200
5. Chang AC, Warren LR, Barreto SG, Williams R. Differing Serum CEA in Primary and Recurrent Rectal Cancer – A Reflection of Histology. *World J Oncol* 2012; 3(2):59–63
6. Slater G, Papatestas AE, Aufses AH Jr. Preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal carcinoma. *Arch Surg* 1979; 114: 52–3.
7. Sugarbaker PH. Carcinoembryonic antigen (CEA) assays in obstructive colorectal cancer. *Ann Surg* 1976; 184: 752–7.
8. Kim KN *et al.* Carcinoembryonic antigen level can be overestimated in metabolic syndrome. *J Korean Med Sci* 2011; 26: 759–64.
9. Wilson AP, Van Dalen A, Sibley PE, Kasper LA, Durham AP, el-Shami AS. Multicentre tumour marker reference range study. *Anti cancer Res* 1999; 19: 2749–52.