

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Kolorektal

2.1.1 Epidemiologi

Kanker kolorektal merupakan kanker urutan ketiga terbanyak menyerang pria setelah kanker prostat dan kanker paru dengan persentase 10,0% serta penyebab kematian keempat pada pasien kanker pria setelah kanker paru, kanker hepar, kanker perut dengan presentase 8% per 100.000 penduduk dunia. Selain itu, kanker kolorektal menjadi kanker kedua terbanyak pada wanita dengan persentase 9,2% setelah kanker payudara dan menjadi penyebab kematian ketiga dengan presentase 9% setelah kanker payudara dan kanker paru.² Hampir 55 % kasus kanker kolorektal terjadi di negara maju. Terdapat variasi geografis dalam insidensi dan corak geografi yang sama pada pria dan wanita di seluruh dunia dimana insidensi tertinggi diperkirakan berada di Australia dan Selandia Baru dengan Age Standardized Rate (ASR) 44,8 pada pria dan 32,2 pada wanita per 100.000 dan yang terendah di Afrika Barat dengan ASR 4,5 pada pria dan 3,8 pada wanita per 100.000.²

Kematian pada pasien kanker kolorektal lebih banyak terjadi di daerah yang kurang berkembang dengan persentase 52% dari jumlah kematian pasien kanker kolorektal di dunia. Hal ini mencerminkan *survival rate* yang

rendah di daerah ini. Tingkat kematian pasien kanker kolorektal tertinggi diperkirakan di Eropa Tengah dan Eropa Timur dengan *mortality rate* 20,3 per 100.000 untuk laki-laki dan 11,7 per 100.000 untuk perempuan. Tingkat kematian terendah terdapat di Afrika Barat dengan *mortality rate* 3,5 per 100.000 untuk laki-laki dan 3,0 per 100.000 untuk perempuan.²

Di Indonesia kanker kolorektal pada pria menempati urutan kedua terbanyak setelah kanker paru dengan presentase 11,5% dan penyebab kematian nomor tiga pada pria setelah kanker paru dan kanker hepar dengan presentase 10,3%, sedangkan pada wanita menempati urutan ketiga terbanyak setelah kanker payudara dan kanker servik uteri dengan presentase 7,3% dan menjadi penyebab kematian keempat setelah kanker payudara, kanker servik uteri, kanker paru dengan presentase 8,5%.² Di Indonesia insidensi kanker kolorektal sebanding antara pria dan wanita dan lebih banyak pada orang muda. Di negara Barat perbandingan pria dan wanita adalah 3 banding 1. Di Indonesia sekitar 75% kanker kolorektal ditemukan di rektosigmoid, berbeda dengan di negara barat yang kurang dari 50% ditemukan di rektosigmoid dan merupakan penyakit orang lanjut usia.³

Kanker kolorektal banyak dijumpai pada usia produktif. Data dari departemen patologi anatomi FKUI tahun 1996-1999 terdapat 35,2% pasien kanker kolorektal dengan usia dibawah 40 tahun.² Selain itu, Data pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo tahun 1996-2000 menunjukkan bahwa puncak insidens kanker kolorektal di Jakarta didapatkan

pada usia 40-49 tahun dan 50-69 tahun.² Data dari Depkes menunjukkan insidensi kanker kolorektal pada usia kurang dari 45 tahun pada 4 kota besar di Indonesia antara lain, 47,85% di Jakarta, 54,5% di Bandung, 44,3% di Makassar dan 48,2% di Padang. Tingginya insidensi pasien kanker kolorektal pada usia produktif di Indonesia ini sering ditemukan pada stadium progresif dan respon terhadap kemoterapi yang rendah. Hal ini mempengaruhi produktivitas serta menjadi pemicu masalah finansial keluarga.²

2.1.2 Jenis Kanker Kolorektal

2.1.2.1 Adenokarsinoma

Sebagian besar kanker kolorektal (98%) adalah tipe adenokarsinoma. Kanker muncul dari sel epitel kelenjar di lapisan dalam usus yang dapat menyebar ke dalam dinding kolon dan berpotensi untuk metastasis ke kelenjar getah bening. Adenokarsinoma muncul dari lapisan epitel kelenjar sehingga mensekresi mukus untuk melubrikasi bagian dalam kolon dan rektum.⁷

2.1.2.2 Tumor Karsinoid

Kurang dari 2% keganasan kolorektum adalah jenis karsinoid tumor, tetapi hampir separuh dari tumor ganas usus halus adalah jenis karsinoid tumor. Karsinoid saluran cerna jarang menyebabkan gejala lokal seperti tersumbatnya saluran cerna. Namun, produk sekretorik dari sebagian

karsinoid dapat menimbulkan beragam gejala atau endokrinopati bergantung letak anatominya. Tumor ini terbentuk dari sel Kulchitsky yang memproduksi hormon pada dinding usus yaitu serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT). Karsinoid tumor sering ditemukan pada rektum dan apendiks namun biasanya asimtomatik dan jarang bermetastasis, walaupun mungkin memperlihatkan penyebaran lokal yang ekstensif. Sebaliknya, 90% karsinoid ileum, lambung, dan kolon telah menyebar ke kelenjar limfe dan tempat jauh seperti hati sewaktu didiagnosis.⁷

2.1.2.3 Gastrointestinal Stromal Tumor (GISTs)

Tumor ini adalah tumor mesenkim tersering yang menyerang traktus digestivus yang berasal dari sel prekursor disebut intestinal cells of Cajal dari plekus mienterikus. Terdapat GISTs jenis benigna dan maligna. Tumor ini sering ditemukan di bagian traktus digestivus atas, namun pada kolon hanya sekitar 10%. GISTs menurut gambaran histologinya diklasifikasikan menjadi 3 bentuk sebagai spindle, epitheloid, dan campuran. Kebanyakan GISTs merupakan tipe spindle. GISTs tipe spindel memiliki gambaran histologi berupa fasikel-fasikel pendek, sedangkan GISTs tipe epitheloid tersusun difus.^{2 14}

2.1.2.4 Limfoma

Semua segmen saluran cerna dapat terkena oleh penyebaran limfoma non-Hodgkin. Akan tetapi, hampir 40% limfoma timbul di tempat selain kelenjar limfe dan usus adalah salah satu lokasi yang sering. Sebaliknya, sekitar 1%-4% dari semua keganasan saluran cerna adalah limfoma. Limfoma saluran cerna dapat memiliki gambaran makroskopik beragam karena semua jaringan limfoid saluran cerna terletak di mukosa dan submukosa dimana lesi awal tampak sebagai ekspansi mukosa dan submukosa berbentuk plak. Infiltrasi tumor ke muskularis propria meregangkan serat otot dan menghancurkan secara bertahap. Oleh karena itu, lesi tahap lanjut sering menyebabkan gangguan motilitas disertai obstruksi sekunder.⁷

2.1.3 Tanda dan Gejala

Gejala klinis kanker kolorektal pada lokasi tumor di kolon kiri berbeda dengan kanan. Tumor di kolon kiri sering bersifat skirotik sehingga lebih banyak menimbulkan stenosis dan obstruksi karena feses sudah menjadi padat. Tumor pada kolon kiri dan rektum menyebabkan perubahan pola defekasi seperti konstipasi atau defekasi dengan tenesmi, semakin distal letak tumor feses semakin menipis atau seperti kotoran kambing atau lebih cair disertai darah atau lendir. Pada kanker kolon kanan jarang terjadi stenosis karena feses masih cair. Gejala umumnya adalah dispepsia, kelemahan umum penurunan berat badan dan anemia. Pada kanker di kolon kanan didapatkan

masa di perut kanan bawah. Selain itu, nyeri pada kolon kiri lebih nyata daripada kolon kanan. Tempat yang dirasa nyeri berbeda karena asal embriogenik yang berlainan. Nyeri dari kolon kiri bermula di bawah umbilikus, sedangkan dari kolon kanan di epigastrium.³

Kanker kolorektal dapat mengakibatkan perdarahan. Kadang darah dapat ditemukan pada feses sehingga warna feses lebih gelap ataupun tetap terlihat normal. Perdarahan yang terus menerus ini dapat memicu anemia.¹⁵

2.1.4 Deteksi Dini dan Diagnosis

Peran deteksi dini dan diagnosis pada pengelolaan kanker kolorektal adalah untuk meningkatnya ketahanan hidup, menurunnya tingkat morbiditas, dan mortalitas pasien kanker kolorektal. Indikasi deteksi dini kanker kolorektal adalah sebagai berikut

Yang termasuk resiko sedang adalah

- 1) Pasien berusia ≥ 50 tahun;
- 2) Pasien yang tidak memiliki riwayat kanker kolorektal atau *inflammatory bowel disease*;
- 3) Pasien tanpa riwayat keluarga kanker kolorektal;
- 4) Pasien yang terdiagnosis adenoma atau kanker kolorektal setelah berusia 60 tahun.

Yang termasuk risiko meningkat atau risiko tinggi adalah

- 1) Pasien memiliki riwayat polip adenomatosa;
- 2) Pasien memiliki riwayat reseksi kuratif kanker kolorektal;
- 3) Pasien memiliki riwayat keluarga tingkat pertama kanker kolorektal atau adenoma kolorektal;
- 4) Pasien memiliki riwayat *inflammatory bowel disease* yang lama;
- 5) Pasien memiliki diagnosis atau keurigaan sindrom *hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC)* atau sindrom *Lynch* atau *familial adenomatous polyposis (FAP)*.¹⁶

Gejala dan tanda yang menunjukkan nilai prediksi tinggi kanker kolorektal:

- a. Keluhan utama dan pemeriksaan klinis:
 - 1) Perdarahan per-anum dengan peningkatan frekuensi defekasi dan/atau diare selama ≥ 6 minggu;
 - 2) Perdarahan per-anum tanpa gejala anal pada usia ≥ 60 tahun;
 - 3) Peningkatan frekuensi defekasi atau diare selama ≥ 6 minggu pada usia ≥ 60 tahun;
 - 4) Teraba masa pada fossa iliaka dekstra;
 - 5) Ada massa intra-luminal di dalam rektum;
 - 6) Terdapat tanda-tanda obstruksi mekanik usus;
 - 7) Setiap pasien dengan anemia defisiensi besi dengan hemoglobin < 11 g% pada pria dan hemoglobin < 10 g% pada wanita pascamenopause;

- b. Pada pemeriksaan colok dubur yang harus dinilai adalah:
- 1) Keadaan tumor: Lesi pada dinding rektum dan letak bagian terendah tumor terhadap cincin anorektal, serviks uteri, bagian atas kelenjar prostat atau ujung os coccygis. Pada wanita sebaiknya juga dilakukan palpasi melalui vagina untuk mengetahui apakah mukosa vagina di atas tumor tersebut licin dan dapat digerakkan atau ada perlekatan dan ulserasi untuk menilai batas atas dari lesi anular. Penilaian batas atas ini tidak dapat dilakukan dengan pemeriksaan colok dubur.
 - 2) Mobilitas tumor: Penting untuk mengetahui prospek terapi pembedahan. Lesi yang sangat dini umumnya masih dapat digerakkan pada lapisan otot dinding rektum, sedangkan lesi yang sudah lebih lanjut umumnya terfiksasi karena penetrasi atau perlekatan ke struktur seperti kelenjar prostat, buli-buli, dinding posterior vagina atau dinding anterior uterus.
 - 3) Ekstensi dan ukuran tumor dengan menilai batas atas, bawah, dan sirkuler.¹⁶

2.1.5 Lokasi

Embriologi usus besar berasal dari usus tengah dan usus belakang. Bagian traktus digestivus yang berasal dari usus tengah dimulai dari duodenum tepat di sebelah distal muara duktus biliaris dan berlanjut ke tautan dua pertiga proksimal kolon transversum dengan sepertiga distalnya. Bagian

traktus digestivus yang embriologinya berasal dari usus tengah mendapatkan perdarahan yang berasal dari arteri mesenterika superior. Sepertiga distal kolon transversum, kolon descendens, kolon sigmoid, rektum dan bagian atas kanalis analis berasal dari usus belakang dan mendapatkan perdarahan dari arteri mesenterika inferior. Berdasarkan embriologi inilah kolon dapat dibagi menjadi 2, yaitu kolon kanan yang terdiri dari caecum, kolon ascendens, fleksura hepatica dan dua pertiga proksimal kolon transversum serta kolon kiri yang terdiri dari sepertiga distal kolon transversum, fleksura lienalis, kolon descendens, kolon sigmoid dan rectum.^{3,17} Menurut lokasi, kanker kolorektal dapat diklasifikasikan menjadi kanker kolon kanan, kanker kolon kiri, dan kanker rektum. Lokasi tumor pada kanker kolorektal mempengaruhi gejala klinis pada pasien.³

Penelitian yang dilakukan di Amerika Serikat melibatkan 1.802 pasien kanker kolorektal menunjukkan distribusi lokasi kanker berturut-turut, kolon ascendens 12,7%, fleksura hepatica 4,6%, kolon transversum 6,8%, fleksura lienalis 1,7%, kolon descendens 4,2%, kolon sigmoid 25,4%, rekto-sigmoid 7,3%, dan rektum 24,3%.¹⁸

Penelitian di Italy yang melibatkan 4.284 pasien kanker kolorektal menunjukkan distribusi lokasi kanker berturut-turut, kolon ascendens 22,4%, kolon transversum 4,1%, kolon descendens 10%, kolon sigmoid 24,9%, anorektal 33,2%, dan 5,4% tidak diketahui letak anatominya secara pasti.¹⁹

Penelitian di Iran yang melibatkan 112 pasien kanker kolorektal menunjukkan distribusi lokasi kanker berturut-turut, caecum 12,5%, kolon ascenden 8,9%, kolon descenden 8,9%, kolon sigmoid 37,5%, rektum 32,1%.²⁰

Penelitian di India yang melibatkan 245 pasien kanker kolorektal menunjukkan distribusi lokasi kanker berturut-turut, caecum 15,56%, kolon ascenden 4,4%, fleksura hepatica 13,33%, fleksura lienalis 2,22%, rektosigmoid 22,44%, sigmoid 35,56%, rektum 4,44%.²¹

Penelitian di RSUP Kariadi menunjukkan distribusi lokasi kanker kolorektal pada tahun 2010 berturut-turut, kolon ascenden sebesar 12,5%, kolon transversum 5,8%, kolon descenden 6,8%, kolon sigmoid 14,4% , rektum 60% dan anus 1,2%.⁴

Lokasi dan konfigurasi tumor berdampak pada prognosis kanker kolorektal. Tumor yang berada di bawah peritoneal reflection (kanker kolon kiri) memiliki *5-year survival rate* lebih buruk daripada yang berada disebelah proksimalnya (kanker kolon kanan) karena pada kolon kiri dan rektum lebih sering terjadi obstruksi daripada kolon kanan. Prognosis lebih buruk berhubungan dengan vaskularisasi dan aliran limpatik serta diferensiasi dari tumor.¹⁰

2.1.6 Pemeriksaan Penunjang

2.1.6.1 Endoskopi

Endoskopi merupakan prosedur diagnostik utama dan dapat dilakukan dengan sigmoidoskopi(>35% tumor terletak di rektosigmoid) atau dengan kolonoskopi total.

Kolonoskopi memberikan keuntungan sebagai berikut:

- 1) Tingkat sensitivitas untuk mendiagnosis adenokarsinoma atau polip kolorektal adalah 95%;
- 2) Kolonoskopi berfungsi sebagai alat diagnostik (biopsi) dan terapi (polipektomi);
- 3) Kolonoskopi dapat mengidentifikasi dan melakukan reseksi polip sinkronus;
- 4) Tidak ada paparan radiasi.

Kelemahan kolonoskopi adalah:

- 1) Pada 5-30% pemeriksaan tidak dapat mencapai sekum;
- 2) Membutuhkan sedasi intravena;
- 3) Lokalisasi tumor dapat tidak akurat;
- 4) Tingkat mortalitas adalah 1:5000.¹⁶

2.1.6.2 Enema Barium dengan Kontras Ganda

Pemeriksaan enema barium dengan kontras ganda memberikan keuntungan sebagai berikut:

- 1) Sensitivitasnya untuk mendiagnosis kanker kolorektal 65-95%;
- 2) Aman;
- 3) Tingkat keberhasilan sangat tinggi;
- 4) Tidak membutuhkan sedasi;
- 5) Tersedia hampir di seluruh rumah sakit.

Kelemahan pemeriksaan enema barium:

- 1) Lesi T1 sering tidak terdeteksi;
- 2) Rendahnya akurasi untuk mendiagnosis lesi di rektosigmoid dengan divertikulosis dan di sekum;
- 3) Rendahnya akurasi untuk mendiagnosis lesi tipe datar;
- 4) Rendahnya sensitivitas(70-95%) untuk polip <1cm;
- 5) Ada paparan radiasi.¹⁶

2.1.6.3 CT Colonography (*pnemocolon CT*)

Pemeriksaan CT kolonografi dipengaruhi oleh spesifikasi alat CT scan dan perangkat lunak yang ada serta membutuhkan protokol pemeriksaan khusus. Modalitas CT yang dapat melakukan *CT colonography* dengan baik adalah modalitas CT scan yang memiliki kemampuan rekonstruksi

multiplanar dan *3D volume rendering*. Keunggulan *CT colonography* adalah

- 1) Memiliki sensitivitas tinggi dalam mendiagnosis kanker kolorektal;
- 2) Toleransi pasien baik;
- 3) Memberikan informasi keadaan di luar kolon termasuk untuk menentukan stadium melalui penilaian invasi lokal, metastasis hepar, dan kelenjar getah bening.

Kelemahan *CT colonography* adalah

- 1) Tidak dapat mendiagnosis polip berukuran <10mm;
- 2) Memerlukan radiasi tinggi;
- 3) Tidak dapat menentukan adanya metastasis pada kelenjar getah bening pada kelenjar getah bening tidak membesar;
- 4) Jumlah spesialis radiologi yang berkompeten masih terbatas;
- 5) Modalitas CT scan dengan perangkat lunak yang mumpuni masih terbatas;
- 6) Jika persiapan pasien kurang baik maka hasilnya sulit diinterpretasi;
- 7) Permintaan CT scan abdomen dengan diagnosis klinis yang belum terarah ke keganasan kolorektal akan membuat protokol CT scan abdomen tidak dikhususkan pada *CT colonography*;
- 8) Tidak dapat dilakukan biopsi atau polipektomi.¹⁶

2.1.6.4 *Carcinoembryonic Antigen (CEA)*

Carcinoembryonic antigen (CEA) adalah glikoprotein kompleks(200KD) yang dibentuk oleh berbagai neoplasma yang normalnya dihasilkan oleh jaringan usus, pankreas, dan hati embrionik. *CEA* dilaporkan positif pada 60% sampai 90% pada kanker kolorektal, 50% sampai 80% pada kanker pankreas, dan 25% sampai 50% pada kanker lambung, bergantung pada kadar serum yang dianggap bermakna. Kadar *CEA* dalam serum berkisar dari 2,5-5 ng/mL. Peningkatan *CEA* sering terjadi pada penyakit inflamasi dan perokok, tetapi tidak lebih dari 10 ng/mL.²²

CEA dapat digunakan untuk mendeteksi kanker kolorektal yang bersifat lokal maupun kanker yang bermetastase yang kambuh pascaoperasi. Kadar *CEA* ditemukan lebih tinggi pada cairan yang dikeluarkan dari tumor yang bermetastase daripada kadar *CEA* di darah pada pasien kolorektal yang mengalami metastase di hepar. Oleh karena itu, pengukuran kadar *CEA* bilier pada tumor kolorektal primer dapat mendeteksi metastase hepar lebih awal.⁷

2.1.6.4.1 Makna Klinis *CEA*

Carcinoembryonic antigen atau *CEA* meningkat pada penyakit keganasan maupun bukan keganasan. Peningkatan *CEA* pada penyakit keganasan terjadi pada kanker; kolorektal, payudara, gaster, paru, medula

tiroid, mesothelioma, esofagus, pankreas, dan keganasan lain. Peningkatan *CEA* juga dilaporkan pada banyak kelainan jinak, misalnya, *irritable bowel syndrome*, sirosis alkohol, jaundice, hepatitis, gagal ginjal kronik, inflamasi pleura, kolitis ulserativa, penyakit Chron. Oleh karena itu, pemeriksaan *CEA* kurang spesifik dan sensitif untuk mendeteksi kanker secara dini. *CEA* lebih relevan digunakan sebagai *biomarker* untuk *follow up dan monitoring* dan mendeteksi kekambuhan daripada untuk menegakkan diagnosis pada pasien kanker kolorektal.^{7,23}

Pengamatan kadar *CEA* selama perawatan yang dilakukan pada pasien kanker; kolorektal, payudara, paru, pankreas, ovarium menunjukkan bahwa *CEA* preoperatif memiliki arti prognostik yang signifikan. Kadar *CEA* praoperasi mempunyai arti prognostik karena besar peningkatannya berkorelasi dengan beban tumor terhadap tubuh. Peningkatan kadar *CEA* selama perawatan berhubungan dengan keganasan yang progresif dan respon terapeutik yang buruk, sedangkan penurunan kadar *CEA* mengindikasikan prognosis dan respon terapeutik yang baik. Oleh karena itu, pengukuran kadar *CEA* preoperatif digunakan dalam memprediksi prognosis dapat diterima secara luas.^{7,24}

2.1.6.4.2 Faktor Penyebab Peningkatan *CEA* pada Kanker Kolorektal

Pada kanker kolorektal peningkatan kadar carcinoembryonic antigen atau *CEA* serum disebabkan oleh beberapa hal, antara lain

1) Stadium Tumor

Peningkatan stadium tumor dapat meningkatkan kadar *CEA* serum.²⁵

2) Derajat Diferensiasi Tumor

Diferensiasi tumor yang lebih baik (*well-differentiated*) menghasilkan kadar *CEA* per gram dari total protein lebih besar daripada diferensiasi yang lebih buruk (*moderately and poorly differentiated*). Hal ini yang menjelaskan mengapa pasien kanker kolorektal dengan stadium lanjut tidak mengalami peningkatan kadar *CEA* yang berarti.²⁵

3) Keadaan Hepar

Hepar adalah tempat katabolisme *CEA*. Sel Kuppfer melepaskan gugus asam sialik dari *CEA* dan menghasilkan *CEA* asialik. *CEA* asialik kemudian diendositososis oleh parenkim hepar. Pada penyakit hepar non-keganasan mempengaruhi katabolisme *CEA* sehingga *CEA* serum lebih tinggi pada penyakit hepar non-keganasan.²⁵

4) Letak Tumor

Pasien kanker dengan tumor di kolon sebelah kiri kecenderungan memiliki kadar *CEA* lebih tinggi daripada tumor pada kolon sisi kanan.²⁵

5) Ada Tidaknya Obstruksi Lumen

Kadar *CEA* yang lebih tinggi pada lumen yang mengalami obstruksi pada pasien kanker kolorektal.²⁵

6) Merokok

Terjadi peningkatan kadar *CEA* pada perokok daripada bukan perokok.²⁵

7) Metastasis

CEA meningkat pada keganasan dengan metastasis. Organ tempat metastasis tersering adalah hepar.²⁵

2.1.6.4.3 Hubungan Lokasi Kanker Kolorektal dengan Kadar *CEA*

Lokasi tumor berdampak pada prognosis kanker kolorektal.³ prognosis kanker kolorektal ini berhubungan dengan kadar *CEA* karena besar peningkatan *CEA* berkorelasi dengan beban tumor terhadap tubuh. Pasien kanker dengan tumor di kolon sebelah kiri kecenderungan memiliki kadar *CEA* lebih tinggi daripada tumor pada kolon sisi kanan.²⁵ Peningkatan kadar *CEA* selama perawatan berhubungan dengan keganasan yang progresif dan respon terapeutik yang buruk, sedangkan penurunan kadar *CEA* mengindikasikan prognosis dan respon terapeutik yang baik.^{7, 24}

2.1.6.5 Albumin

Albumin (69kDa) merupakan protein utama dalam manusia dan menyusun sekitar 60% dari total protein plasma. Kadar albumin normal dalam darah berkisar 3,4-4,7 g/dL. Keadaan dimana kadar albumin darah di bawah 3,4 g/dL disebut hipoalbuminemia. Sekitar 40% dari albumin terdapat dalam plasma, dan 60% lainnya ditemukan dalam ruang ekstrasel. Hati menghasilkan 12 gram albumin perhari yang merupakan sekitar 25% dari total sintesis protein hepatic dan separuh dari seluruh protein yang disekresikan organ tersebut. Albumin pada mulanya disintesis sebagai preprotein. Peptida sinyalnya dilepaskan ketika preprotein melintas ke dalam sisterna retikulum endoplasma kasar, dan heksapeptida pada ujung terminal-amino yang dihasilkan itu kemudian dipecah lebih lanjut di sepanjang lintasan sekretorik.⁶

Albumin manusia yang matur terdiri atas suatu rantai polipeptida yang tersusun dari 585 asam amino dan mengandung 17 buah ikatan disulfida. Albumin memiliki bentuk elips yang berarti protein ini tidak banyak meningkatkan viskositas plasma. Oleh karena masa molekulnya yang relatif rendah (69kDa) dan konsentrasinyayang tinggi, albumin diperkirakan bertanggung jawab atas 75-80% dari tekanan osmotik pada plasma manusia. Fungsi albumin yang lain adalah kemampuannya untuk mengikat berbagai macam ligand. Ligand ini mencakup asam lemak bebas(*FFA*), kalsium, hormon sterid tertentu, bilirubin, dan sebagian

triptofan plasma. Di samping itu, albumin memainkan peranan yang penting dalam transportasi tembaga di dalam tubuh manusia. Sejumlah obat, termasuk sulfonamid, penisilin G, dikumarol dan aspirin terikat dengan albumin.⁶

2.1.6.5.1 Albumin pada Kanker

Kanker menunjukkan keadaan stres fisiologi, dengan tumor hipoksi/nekrosis, serta kerusakan jaringan sekitar. Sebagai reaksi untuk melawan perubahan ini, tubuh melepas sitokin proinflamasi dan faktor-faktor pertumbuhan ke dalam sirkulasi sistemik. Hepatosit akan merespon stimulus ini dengan meningkatkan produksi protein fasa akut, seperti *C-reactive protein(CRP)* dan menurunkan produksi albumin. Respon ini seringkali disertai penurunan fungsi fisiologi dan status nutrisi terutama pada kanker stadium lanjut.⁸ Pasien kanker sering kali disertai dengan malnutrisi. Malnutrisi adalah ketidakseimbangan energi, protein dan nutrien lain yang menyebabkan perubahan pada komposisi dan fungsi tubuh serta tampilan klinis.²⁶ Malnutrisi dikategorikan menjadi tiga, yaitu malnutrisi ringan, malnutrisi sedang, dan malnutrisi berat. Malnutrisi ringan ditandai dengan presentase berat badan 85-90%, indeks massa tubuh (IMT) 18-18,9, serum albumin 3,1-3,4 g/dL. Malnutrisi sedang ditandai dengan presentase berat badan 75-84%, IMT 16-17,9, serum albumin 2,4-3 g/dL. Malnutrisi berat ditandai dengan presentase

berat badan <75%, IMT <16, serum albumin <2,4g/dL.²⁷ Malnutrisi pada pasien kanker sering disebabkan oleh produksi mediator inflamasi dan mediator katabolik. Keadaan malnutrisi ini jika dibiarkan akan menyebabkan cachexia. Cachexia adalah sindroma multifaktorial yang ditandai dengan penurunan berat badan terus-menerus, penurunan masa otot dan tebal lemak, serta peningkatan katabolisme protein.²⁶

Babson dan Winnick yang menjelaskan untuk pertama kali hubungan antara kanker dan protein plasma pada 1954. Tumor menjadi perangkap bagi protein plasma dan menggunakan produk hasil perombakannya untuk pertumbuhan tumor. Albumin digunakan sebagai sumber nutrisi untuk pertumbuhan tumor. Namun, albumin sebenarnya memiliki efek anti kanker karena memiliki komponen antioksidan yang dapat menstabilkan replikasi DNA.⁸

Penyebab albumin rendah pada pasien kanker belum jelas, banyak mekanisme yang diduga sebagai penyebabnya. Secara singkat, sel-sel kanker memproduksi sitokin-sitokin seperti interleukin 6 (IL-6) yang memodulasi produksi albumin. Jika terdapat metastase di hepar sel Kupffer dapat terstimulasi untuk memproduksi sitokin-sitokin (IL-1 β , IL-6, TNF) yang mempengaruhi produksi albumin. Selain itu, pada pasien kanker terjadi peningkatan permeabilitas vaskuler yang menyebabkan keluarnya albumin ke ruang ekstrasvaskuler. Hal ini karena pelepasan TNF yang meningkatkan permeabilitas mikrovaskuler dan menjadi

penyebab hipoalbuminemia. Ketidak seimbangan antara peningkatan perombakan albumin dengan produksi menyebabkan hipoalbuminemia.

Pada pasien kanker, albumin dapat menunjukkan status nutrisi, derajat keparahan, perkembangan penyakit, serta prognosis. Serum albumin dapat digunakan sebagai faktor prognostik untuk menentukan survival pada kejadian kanker seperti, melanoma, kolorektal, pankreas, paru, gaster, payudara.⁸

2.1.6.5.2 Albumin pada Kanker Kolorektal

Banyak penelitian yang menjelaskan fungsi dari serum albumin preoperasi sebagai indikator prognostik kanker kolorektal. Penelitian di Inggris menunjukkan kadar albumin serum merupakan faktor prognostik yang berpengaruh untuk *surival*. Risiko kematian naik hingga 25% untuk setiap penurunan 0,5g/dL albumin serum. Penelitian lain di Taiwan pada pasien yang menjalani tindakan operasi, membuktikan bahwa hipoalbuminemia dapat memprediksi kematian postoperasi lebih besar. Pada penelitian lain, albumin serum preoperasi pada pasien kanker dengan metastase lebih rendah daripada pada pasien tanpa metastase. Pada kanker stadium lanjut albumin lebih berperan pada ukuran tumor daripada stadium kanker itu sendiri. Makin besar ukuran tumor maka serum albumin lebih rendah. Hal ini dikarenakan makin besar ukuran

tumor maka produksi sitokin proinflamasi makin tinggi yang menyebabkan penurunan produksi albumin oleh hepar.

Hipoalbuminemia tidak selalu menjadi faktor prognostik yang signifikan pada kanker kolorektal. Jika dikombinasikan dengan pengukuran kadar *CEA* akan lebih signifikan dalam memprediksi *5 year survival* pada semua stadium kanker. Pada penelitian lain menunjukkan kadar albumin pada stadium awal kanker(stadium I dan II) berada pada batas normal.⁸

2.1.6.5.3 Makna Klinis Hipoalbuminemia

Hipoalbuminemia adalah keadaan dimana kadar albumin darah di bawah 3,4 g/dL.⁶ Hipoalbuminemia sering dijumpai pada berbagai penyakit. Hipoalbuminemia sering terjadi karena penurunan sintesis albumin di hepar dan atau peningkatan degradasi.⁸ Selain itu, hipoalbuminemia bisa terjadi karena kurangnya asupan (malnutrisi), kehilangan protein pada sistem pencernaan karena penyakit-penyakit tertentu, dan proteinuria.²⁸

Keadaan yang menyebabkan hipoalbuminemia karena penurunan sintesis di hepar sering disebabkan karena sirosis hepar dan penyakit hepar kronik. Keadaan yang menyebabkan hipoalbuminemia karena peningkatan degradasi sering terjadi pada keganasan stadium lanjut.⁸ Keadaan yang menyebabkan hipoalbuminemia karena kehilangan protein

pada sistem pencernaan disebabkan oleh penyakit-penyakit yang digolongkan menjadi 3 kelompok; penyakit gastrointestinal erosif, penyakit gastrointestinal non-erosif, dan peningkatan tekanan interstitial.

Penyakit-penyakit yang termasuk dalam penyakit gastrointestinal erosif antara lain; *inflammatory bowel disease (IBD)*, keganasan abdomen, *Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy*, *Erosive gastropathy*, *Pseudomembranous enterocolitis*, *Ulcerative jejuno-ileitis*, *Intestinal lymphoma*, *Sarcoidosis*.

Penyakit-penyakit yang termasuk dalam penyakit gastrointestinal non-erosif antara lain; *Celiac disease*, *Hypertrophic gastropathies*, *Eosinophilic gastroenteritis*, *Lymphocytic gastritis*, *Connective tissue disorders*, *Small intestinal bacterial overgrowth*, *Amyloidosis*, *Microscopic colitis*, *Tropical sprue*, *Whipple's disease*, *Parasitic diseases*, *Viral gastroenteritis*.

Penyakit-penyakit yang termasuk dalam penyakit karena peningkatan tekanan interstitial antara lain; *Intestinal lymphangiectasia*, *Congestive heart failure*, *Constrictive pericarditis*, *Congenital heart diseases*, *Fontan procedure for single ventricle*, *Portal hypertensive gastroenteropathy*, *Hepatic venous outflow obstruction*, *Enteric-lymphatic fistula*, *Mesenteric venous thrombosis*, *Sclerosing mesenteritis*, *Mesenteric tuberculosis or sarcoidosis*, *Neoplasia involving mesenteric*

*lymph nodes or lymphatics, Chronic pancreatitis with pseudocysts, Congenital malformations of lymphatics, Retroperitoneal fibrosis.*²⁸

Hipoalbuminemia karena kehilangan albumin lewat urin(proteinuria) terjadi pada penyakit sindroma nefrotik primer, maupun sindroma nefrotik sekunder yang disebabkan oleh diabetes melitus, *systemic lupus erythematosus(SLE)*, penyakit *sickle cell*, anafilaksis purpura, sifilis.^{29,30}

2.1.6.5.4 Hubungan Lokasi Kanker Kolorektal dengan Kadar Albumin

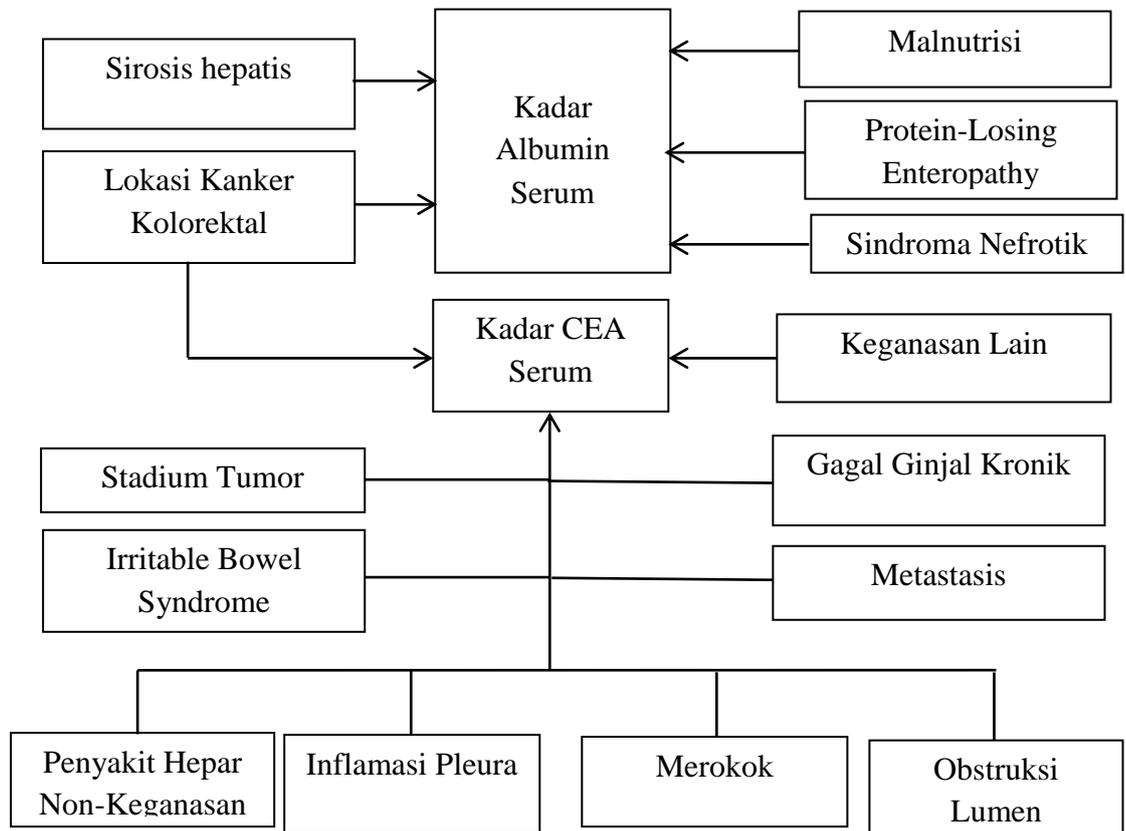
Lokasi kanker kolorektal berhubungan dengan kadar albumin serum. Hipoalbuminemia berhubungan erat dengan tumor kolon sebelah kanan dan ukuran tumor.^{8,31} Kadar albumin lebih rendah ditemukan pada sisi distal.³²

2.1.6.5.5 Hubungan Lokasi Kanker Kolorektal dengan Kadar CEA dan Albumin

Penelitian di India menunjukkan bahwa 72.4% pasien kanker kolorektal mengalami peningkatan kadar CEA preoperatif dan terdapat 63.7% mengalami hipoalbuminemia preoperatif.¹⁰ Penelitian di Thailand mengelompokkan pasien kanker kolorektal ke dalam 4 kelompok (berdasarkan kadar CEA 5 ng/mL dan albumin 3,5 g/dL) sebagai berikut, 1) CEA rendah dan albumin tinggi, 2) CEA rendah dan albumin rendah, 3) CEA tinggi dan albumin tinggi, 4) CEA tinggi dan albumin rendah,

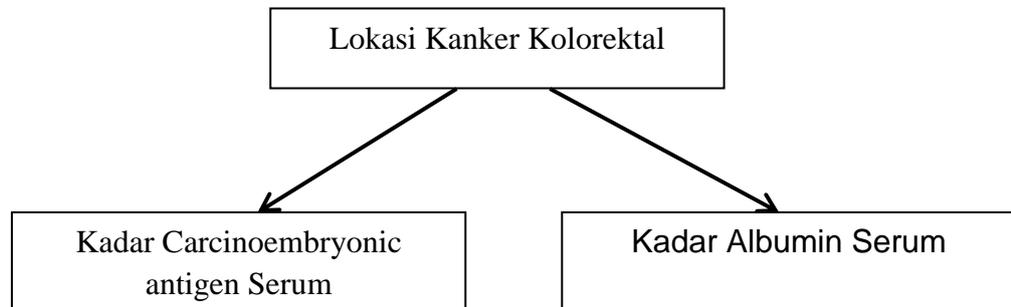
menunjukkan bahwa *5-year survival rate* dari masing-masing kelompok berturut-turut adalah sebagai berikut, 66%, 63%, 46%, 34%.³³ Pasien kanker dengan tumor di kolon sebelah kiri kecenderungan memiliki kadar CEA lebih tinggi daripada tumor pada kolon sisi kanan. Kadar albumin lebih rendah ditemukan pada sisi distal.^{25,32}

2.2 Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori

2.3 Kerangka Konsep



Gambar 2. Kerangka Konsep

2.4 Hipotesis

Berdasarkan latar belakang, permasalahan, tujuan penelitian, dan tinjauan pustaka yang telah dipaparkan, maka hipotesis yang diajukan adalah :

1. Terdapat hubungan antara kadar *carcinoembryonic antigen* dengan lokasi kanker kolorektal.
2. Terdapat hubungan antara kadar albumin serum dengan lokasi kanker kolorektal.
3. Terdapat hubungan antara kombinasi kadar *carcinoembryonic antigen* dan albumin serum dengan lokasi kanker kolorektal.