

Hubungan Nilai *Carcinoembryonic Antigen* dengan Kejadian Metastasis Karsinoma Kolorektal di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado

¹Fahrizal Maradjabessy, ²Laurens Kalesaran, ²Ferry Kalitouw, ³Heber Sapan

¹PPDS Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

²KSM Ilmu Bedah RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado

³KSM Ilmu Bedah Divisi Bedah Digestif RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado

Email: izalsurgeon@gmail.com

Abstract: Carcinoembryonic antigen (CEA) is a tumor marker which has been used worldwide as an indicator of recurrency after treatment and prognosis but not for preoperative diagnosis. This study was aimed to obtain the correlation between CEA level and the metastasis of colorectal cancer. This was an analytical correlational study. Population and samples were patients with colorectal cancer that fulfilled the inclusion criteria at Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital Manado from January 2015 through December 2016. Data were analyzed with *point-biserial correlation coefficient*. There were 55 patients with colorectal cancer in this study. The incidence of colorectal cancer was higher in 2016 (37 patients). Most of them were males (63.3%), had colorectal cancer in the rectum (47.3%), and CEA level above normal (98.1%). As many as 36 patients with CEA level above normal had no metastasis. Of 18 patients with metastasis, the most were in liver, followed by lungs and bones. There were 9 patients with CEA level >1000 µg/dl; all had metastasis. The statistical analysis showed a r_{pb} of 0.634 ($P < 0.01$). The mean level of CEA in patients with metastasis (541.82 µg) was much higher than of them without metastasis (60.19 µg). **Conclusion:** There was a strong and significant correlation between CEA level and metastasis.

Keywords: colorectal cancer, carcinoembryonic antigen (CEA), metastasis

Abstrak: *Carcinoembryonic antigen* (CEA) merupakan salah satu *tumor marker* yang sudah banyak digunakan secara luas. Saat ini pemeriksaan CEA dianggap berguna untuk indikator faktor rekurensi setelah diterapi dan prognostik, namun kemampuan diagnostik CEA preoperasi masih sangat kurang. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara CEA dengan kejadian metastasis karsinoma kolorektal. Jenis penelitian ialah analitik korelatif. Populasi dan sampel ialah semua pasien karsinoma kolorektal yang memenuhi kriteria inklusi di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado mulai bulan Januari 2015 sampai Desember 2016. Analisis data menggunakan analisis koefisien korelasi *point biserial*. Hasil penelitian mendapatkan 55 pasien karsinoma kolorektal dengan insiden terbanyak pada tahun 2016 (37 pasien). Terbanyak ditemukan ialah letak karsinoma kolorektal pada daerah rektum (47,3%), jenis kelamin laki-laki (63,3%), dan kadar CEA di atas normal (98,1%). Sebanyak 36 pasien dengan nilai CEA di atas normal tanpa metastasis dan 18 pasien dengan metastasis terbanyak di hati, kemudian paru, dan tulang. Terdapat 9 pasien dengan nilai CEA >1000 µg/dl; kesemuanya mengalami metastasis. Uji statistik mendapatkan $r_{pb} = 0,634$ dengan $P < 0,01$. Nilai rerata CEA pada pasien dengan metastasis jauh lebih tinggi (541,82 µg) dibandingkan dengan nilai rerata pada pasien tanpa metastasis (60,19 µg). **Simpulan:** Terdapat hubungan yang kuat dan bermakna antara CEA dengan metastasis.

Kata kunci: karsinoma kolorektal, carcinoembryonic antigen (CEA), metastasis

Carcinoembryonic antigen (CEA) merupakan salah satu tumor marker yang sudah banyak digunakan secara luas diseluruh dunia. Penggunaan utamanya pada kanker gastrointestinal, terutama pada keganasan kolorektal.¹ *Carcinoembryonic antigen* tidak memiliki nilai pada skrining kanker kolorektal karena kurang sensitivitas dan spesifitasnya. Secara umum, nilai klinis CEA pada penatalaksanaan kanker kolorektal dapat dibagi menjadi dua: 1) penilaian preoperasi luas tumor dan akibatnya; 2) monitoring pasca operasi terjadinya rekurensi. Kemampuan diagnostik CEA preoperasi untuk parameter lain masih sangat kurang selain menilai rekurensi dan prognostik.² Karena keterbatasan penggunaan CEA untuk skrining keganasan kolorektal, maka diperlukan penilaian parameter lain seperti penilaian metastasis yang kemudian dihubungkan dengan nilai CEA tersebut.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini ialah analitik korelatif untuk mengetahui hubungan peningkatan nilai CEA dan kejadian metastasis tumor pada pasien karsinoma kolorektal di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado.

Populasi penelitian ialah semua pasien karsinoma kolorektal yang dirawat di sub bagian Bedah Digestif RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou mulai dari Januari 2015 sampai dengan Desember 2016 yang memiliki rekam medik. Kriteria eksklusi yaitu pasien yang tidak dilakukan pemeriksaan CEA, pemeriksaan radiologik, USG, CT Scan, serta mengalami tumor jenis lain selain karsinoma kolorektal. Besar sampel penelitian diambil berdasarkan permasalahan hubungan dua kelompok untuk menguji hipotesis, dan diperoleh jumlah sampel $n=36$. Analisis data menggunakan analisis koefisien korelasi *point biserial*.

HASIL PENELITIAN

Selama periode Januari 2015 sampai dengan Desember 2016 didapatkan 55 pasien karsinoma kolorektal yang memenuhi kriteria inklusi dan menjadi

sampel penelitian. Insiden terbanyak pada tahun 2016 sebanyak 37 pasien sedangkan pada tahun 2015 sebanyak 18 pasien. Berdasarkan letak terbanyak karsinoma kolorektal pada daerah rektum sebanyak 26 pasien (47,3%) (Tabel 1). Pasien berjenis kelamin laki-laki lebih banyak yaitu 35 orang (63,3%) sedangkan yang berjenis kelamin perempuan 20 orang (36,7%) (Tabel 2). Terbanyak pasien berusia 50-59 tahun yaitu 18 orang (32,7%), diikuti usia 60-69 tahun sebanyak 13 orang (23,6%), dan 70-79 tahun sebanyak 10 orang (18,2%) (Tabel 3).

Tabel 1. Insiden karsinoma kolorektal berdasarkan lokasi tumor

Lokasi	N	%
Rektum	26	47,3
Rektosigmoid	9	16,4
Sigmoid	7	12,7
Kolon desendens	5	9,1
Kolon transversum	3	5,4
Kolon asendens	5	9,1
Jumlah	55	100 %

Tabel 2. Distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin

Jenis kelamin	N	%
Laki-laki	35	63,3
Perempuan	20	36,7
Jumlah	55	100 %

Tabel 3. Distribusi sampel berdasarkan usia

Usia (tahun)	N	%
20 - 29	4	7,3
30 - 39	3	5,5
40 - 49	6	10,9
50 - 59	18	32,7
60 - 69	13	23,6
70 - 79	10	18,2
80 - 89	1	1,8
Jumlah	55	100

Terdapat 1 pasien dengan nilai CEA normal $<5 \mu\text{g/dl}$, dan 54 pasien (98,1%) dengan nilai CEA di atas normal. Sebanyak 36 pasien dengan nilai CEA di atas normal tanpa metastasis, dan dari 18 pasien yang metastasis paling banyak di hati, kemudian

paru, dan tulang. Terdapat 9 pasien dengan nilai CEA >1000 µg/dl; kesemuanya mengalami metastasis (Tabel 4).

Uji sampel penelitian

Karena data metastasis berbentuk data kategori (dua kategori) maka hubungan antara CEA dengan metastasis diuji dengan analisis koefisien korelasi *point biserial*

yang mendapatkan $r_{pb} = 0,634$ ($P = 0,000 < 0,01$). Hasil ini menyatakan terdapat hubungan yang kuat dan bermakna antara CEA dengan metastasis. Juga nampak pada nilai rerata pada terdapatnya metastasis jauh lebih tinggi (541,82 µg/dl) dibandingkan dengan nilai rerata pada tidak ada metastasis (60,19 µg/dl) (Tabel 5).

Tabel 4. Distribusi sampel berdasarkan metastasis dan nilai CEA

Metastasis	CEA (µg/dl)					Jumlah	%
	<5	5-20	20,1- 100	100,1-1000	>1000		
Negatif	1	13	21	2	-	37	67,3
Hati	-	-	2	1	9	12	21,8
Paru	-	-	2	1	-	3	5,4
Tulang	-	-	1	-	-	1	1,8
Hati dan paru	-	-	-	2	-	2	3,7
Jumlah	1	13	26	6	9	55	100 %
%	1,8	23,6	47,3	10,9	16,4	100 %	

Tabel 5. Nilai CEA (µg/dl) pada sampel dengan dan tanpa metastasis

Metastasis	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Tidak	37	4,79	648,00	60,1981	103,40557
Ada	18	54,10	1000,00	541,8222	471,74549
Total	55	4,79	1000,00	217,8205	359,44991

BAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan tumor kolorektal yang secara anamnesis dan pemeriksaan fisik menunjukkan ke arah keganasan pada tahun 2015- 2016 sebanyak 74 kasus. Dalam kurun waktu yang sama, yang terdiagnosis menderita karsinoma kolorektal berdasarkan hasil patologi didapatkan sebanyak 63 pasien. Perbedaan ini dikarenakan tidak terlampir dan belum adanya hasil pemeriksaan patologi dari pasien sehingga untuk menegakkan suatu karsinoma belum dapat dipastikan.

Dari 63 kasus karsinoma kolorektal, yang memenuhi kriteria sampel penelitian ialah sebanyak 55 orang. Kebanyakan dari pasien karsinoma kolorektal ini dieksklusi karena tidak dilakukan pemeriksaan CEA dan belum adanya hasil CT *scan* yang termasuk dalam kriteria inklusi. Kurangnya pemeriksaan CEA preoperatif ini dikarena-

kan pemeriksaan ini belum digunakan sebagai standar pemeriksaan rutin pada kasus karsinoma kolorektal preoperatif. Saat ini pemeriksaan CEA lebih banyak digunakan untuk menilai rekurensi pasca operatif, masih jarang digunakan untuk prognosis dan diagnosis preoperatif. *Carcinoembryonic antigen* juga tidak digunakan sebagai tes penyaringan atau skrining karena rendahnya sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan ini untuk skrining. Fletcher³ mendapatkan sensitifitas CEA 36% dan spesifisitas 87% pada skrining kasus kanker kolorektal Duke's A dan B. Dengan sensitifitas yang sangat rendah pada stadium awal tersebut maka CEA tidak dipakai untuk skrining.¹⁻⁴

Tabel 2 memaparkan distribusi sampel berdasarkan jenis kelamin dengan hasil laki-laki lebih banyak daripada perempuan dengan perbandingan mendekati angka 2:1

yang berarti laki-laki hampir 2 kali lebih banyak menderita dibanding perempuan. Lebih banyaknya laki-laki yang menderita karsinoma kolorektal ini secara statistik juga dipaparkan oleh *American Cancer Society*⁵ yang menyatakan bahwa hasil survei mendapatkan laki-laki lebih banyak menderita karsinoma kolorektal dibanding perempuan yang terjadi pada semua ras/etnis di Amerika. Koo dan Leong⁶ mendapatkan insidens karsinoma kolorektal pada awal tahun 1970 relatif sama untuk kedua jenis kelamin, tetapi selanjutnya mengalami pergeseran pada tiga dekade terakhir dengan laki-laki lebih banyak dibanding perempuan; hal ini terjadi di lima benua.

Penelitian oleh Grulich et al.⁷ mendapatkan bahwa selain faktor jenis kelamin, faktor lingkungan seperti diet juga menentukan insidens karsinoma kolorektal yaitu terjadi peningkatan insidens karsinoma kolorektal pada orang yang berasal dari daerah insidens rendah yang bermigrasi ke daerah insidens tinggi.

Distribusi sampel berdasarkan usia mendapatkan pasien karsinoma kolorektal paling banyak terdeteksi pada dekade kelima (Tabel 3). Pada rentang usia 50-59 tahun terdeteksi sebanyak 18 orang (32,7%) dengan karsinoma kolorektal. Walaupun keganasan kolon dan rektum ini paling banyak ditemukan pada dekade kelima, hal ini juga didapatkan pada usia muda. Pada penelitian ini didapatkan 4 pasien (7,3%) menderita kanker kolorektal pada usia 20-29 tahun. Pada usia 60-69 tahun insidens karsinoma kolorektal masih tinggi yaitu kedua terbanyak pada penelitian ini sebanyak 13 orang (23,6%). Pada usia 70 tahun ke atas insidens karsinoma kolorektal ini cenderung menurun; hal ini mungkin disebabkan karena angka kelangsungan hidup yang juga cenderung menurun di Indonesia umumnya. *The American Society of Clinical Oncology*⁸ menyatakan bahwa risiko menderita kanker kolorektal meningkat sesuai dengan pertambahan usia, dapat menyerang remaja dan dewasa muda, namun lebih dari 90% terjadi pada yang berusia di atas 50 tahun.

Gelmann et al.⁹ juga melaporkan kanker kolorektal meningkat setelah usia 35 dan mengalami peningkatan yang tajam setelah usia 50 tahun.

Pada Tabel 4 diperlihatkan distribusi pasien berdasarkan lokasi karsinoma. Lokasi tersering pada rektum (47,3%) diikuti oleh rektosigmoid (16,4%), kolon sigmoid (12,7%), kolon desendens dan asenden (masing-masing 9,1%), dan paling jarang di kolon transversum (5,4%). Urutan lokasi karsinoma kolorektal pada penelitian ini berbeda di negara lain. *American Cancer Society*¹⁰ mengestimasi lokasi karsinoma saluran cerna pada tahun 1998 yang tersering justru pada kolon sedangkan rektum menempati urutan kedua. Menurut penelitian Brenner et al.¹¹ pada tahun 2005 di Amerika melaporkan lokasi karsinoma kolorektal tersering ialah rektum (38%), sigmoid (29%), sekum (15%), kolon transversum (10%), kolon asendens (5%), dan kolon desendens (3%). Penelitian yang dilakukan oleh Kee et al.¹² di Irlandia utara mendapatkan hasil yang mirip dengan penelitian ini dengan lokasi tersering di rektum dan paling jarang di kolon transversum. Terjadinya perbedaan ini disebabkan oleh banyak faktor seperti faktor lingkungan, genetik, ras dan etnis, serta kebiasaan. Cagir et al. menyatakan bahwa karsinoma kolon kiri termasuk rektum lebih banyak didapatkan pada laki-laki sedangkan karsinoma kolon kanan lebih banyak diderita oleh perempuan; penyebab keadaan tersebut belum diketahui pasti.¹³

Distribusi sampel berdasarkan lokasi metastasis dan nilai CEA diperlihatkan pada Tabel 4. Pasien karsinoma kolorektal yang mengalami metastasis sebesar 32,7% dari sampel dengan lokasi metastasis paling sering terjadi di hati dan paru. Terdapat juga 1 penderita dengan metastasis ke tulang. Penelitian Chu et al.¹⁴ terhadap 425 pasien karsinoma kolorektal mendapatkan 27% yang mengalami metastasis. Metastasis hati terjadi karena penyebaran secara hematogen melalui sistim vena porta. Risiko metastasis ke hati meningkat seiring dengan meningkatnya

ukuran dan grading tumor.¹⁴

Pada Tabel 4 juga terlihat 1 pasien karsinoma kolorektal dengan nilai CEA dibawah 5 µg/dl yang merupakan nilai CEA normal. Terdapat juga pasien yang tidak masuk dalam kriteria inklusi dengan CEA normal yaitu tidak adanya hasil *CT scan* dan *USG* tapi secara anamnesis dan pemeriksaan fisik mengarah ke suatu keganasan kolorektal. Pada pasien yang memiliki nilai CEA normal ini, tidak ditemukan adanya metastasis. Pasien dengan CEA di atas nilai normal (>5 µg/dl) sebanyak 54 orang atau 98,1% dari kasus karsinoma kolorektal. Fletcher et al.³ mendapatkan nilai CEA sebagian besar tidak meningkat pada kasus dengan Duke's A dan B. Peningkatan CEA nanti ditemukan pada sebagian besar penderita dengan Duke's C dan D. Pada penelitian ini ditemukan pasien dengan CEA yang sangat tinggi yaitu di atas 1000 µg/dl sebanyak 9 orang; kesemuanya mengalami metastasis ke hati. *Carcinoembryonic antigen* di atas 100 µg/dl didapatkan pada dua pasien yang tidak ditemukan metastasis pada pemeriksaan radiologik. Pada beberapa penelitian dinyatakan bahwa peningkatan CEA di atas 20 µg/dl menandakan bahwa stadium kanker sudah semakin tinggi sesuai dengan peningkatan CEA. Para peneliti tersebut menggunakan sistem Duke's sedangkan pada penelitian ini penulis hanya memisahkan kasus berdasarkan ada atau tidaknya metastasis. Kemungkinan pasien dengan nilai CEA tinggi (>100 µg/dl) tersebut berada pada stadium yang lebih tinggi atau sudah mengalami mikro metastasis namun belum terdeteksi oleh pemeriksaan radiologik. Untuk memastikan keadaan ini masih perlu dilakukan penelitian yang lebih lanjut mengenai mikro metastasis. Herrera et al.¹⁵ mendapatkan preoperatif CEA meningkat sesuai dengan stadium tumor, dan Wanebo et al.¹⁶ melaporkan bahwa pada Duke's B dan C, peningkatan preoperatif CEA menunjukkan insidens yang tinggi untuk terjadinya rekurensi. Penelitian yang dilakukan oleh Arnoud et al.¹⁷ dengan melakukan pemeriksaan CEA serial pada

305 pasien terbukti efektif dalam mendiagnosis adanya metastasis hati. Hasil yang didapatkan menunjukkan terjadi peningkatan pada pemeriksaan CEA serial ini dengan tingkat sensitivitas 94% dan spesifisitas 96%. Tinggi rendahnya nilai CEA selain ditentukan oleh stadium tumor juga ditentukan oleh faktor lain seperti derajat diferensiasi dan ukuran tumor primer maupun metastasis. Semakin banyak sel-sel yang memproduksi CEA, maka semakin banyak CEA yang beredar dalam darah. Jika terjadi metastasis, maka pada saat dilakukan pemeriksaan didapatkan juga nilai CEA yang tinggi. Beberapa penelitian juga menunjukkan adanya hubungan antara nilai CEA dengan lokasi karsinoma di kolon atau rectum, dan ada atau tidaknya obstruksi.^{1,4,14}

Hasil uji statistik dengan menggunakan analisis koefisien korelasi *point biserial* mendapatkan $r_{pb} = 0,634$ dengan $P < 0,01$. Hal ini menyatakan terdapat hubungan yang kuat dan bermakna antara CEA dengan metastasis. Juga nilai rerata pada kasus dengan metastasis jauh lebih tinggi (541,82 µg/ml) dibandingkan dengan nilai rerata pada kasus tanpa metastasis (60,19 µg/ml).

SIMPULAN

Terdapat hubungan yang kuat dan bermakna antara CEA dengan metastasis karsinoma kolorektal. Belum didapatkan *cut off point*; untuk itu diperlukan jumlah sampel yang lebih besar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem*. 2001;47(4):624-30.
2. Wang WS, Lin JK, Chiou TJ, Liu JH, Fan FS, Yen CC, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level as an independent prognostic factor in colorectal cancer: Taiwan Experience. *Jpn J Clin Oncol*. 2000;30:12-6.
3. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med*. 1986;104(1):66-73.
4. Destri GL, Rubino AS, Latino R, Giannone F, Lanteri R, Scilletta B, et al.

- Preoperative carcinoembryonic antigen and prognosis of colorectal cancer. An independent prognostic factor still reliable. *Int Surg*. 2015;100(4):617-25.
5. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts and Figure, 2017-2019. Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/colorectal-cancer-facts-figures.html>
 6. **Koo JH, Leong WLR.** Sex differences in epidemiological, clinical and pathological characteristics of colorectal cancer. *JGH*. 2010;25(1):33-42.
 7. **Grulich AE, McCredie M, Coates M.** Cancer incidence in Asian migrants to New South Wales, Australia. *Br J Cancer*. 1995;71(2):400-8.
 8. **Desch CE, McNiff KK, Schneider EC, Schrag D, McClure J, Lepisto E, et al.** American Society of Clinical Oncology/National Comprehensive Cancer Network Quality Measures. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3631-7.
 9. **Gelmann A, Desnoyers R, Cagir B, Weinberg D, Boman BM, Waldman SA.** Colorectal cancer staging and adjuvant chemotherapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2000;1:737-55.
 10. American Cancer Society. Cancer facts & figures-1998. F&F98.wpc 6/12/01. Available from: <https://www.nrc.gov/docs/1640135.pdf>
 11. **Brenner BM, Ota DM.** Adenocarcinoma of the colon and rectum. In: Wilmore D, Cheung LY, Harken AH, editors. *ACS Surgery Principles & Practice*. New York: Webmd, 2010.
 12. **Kee F, Wilson RH, Harper C, Patterson CC, McCallion K, Houston RF, et al.** Influence of hospital and clinician workload on survival from colorectal cancer: cohort study. *BMJ*. 1999; 318:1381-5.
 13. **Murphy G, Devesa SS, Cross AJ, Inskip PD, McGlynn KA, Cook MB.** Sex disparities in colorectal cancer incidence by anatomic subsite, race and age. *Int J Cancer*. 2011;128(7):1668-75.
 14. **Chu DZJ, Erickson CA, Russell MP, Thompsin C, Lang NP, Broadwater RJ, et al.** Prognostic significance of carcinoembryonic antigen in colorectal carcinoma. Serum levels before and after resection and before recurrence. *Arch Surg*. 1991;126(3):314-6.
 15. **Herrera MA, Ming Chu T, Holyoke ED.** Carcinoembryonic antigen (CEA) as a prognostic and monitoring test in clinically complete resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg*. 1976;183(1):5-9.
 16. **Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, Hoffman RG, Stearns M, Schwartz MK, et al.** Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1978;299:448-51.
 17. **Arnaud JP, Koehl C, Adloff M.** Carcinoembryonic antigen (CEA) in diagnosis and prognosis of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 1980;23:141-4.