



Pengaruh Radioterapi *Short-course Neoadjuvant* terhadap Kadar *Carcinoembryonic Antigen* pada Adenokarsinoma Rekti

Effect of Short-course Neoadjuvant Radiotherapy on Carcinoembryonic Antigen Level in Adenocarcinoma Recti

Jeffri,¹ Ferdinand Tjandra,² Toar D. B. Mambu,² Enrico Napitupulu³

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

²Divisi Bedah Digestif Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia

³Bagian Radiologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia
Email: Jeffri013@student.unsrat.ac.id

Received: December 16, 2023; Accepted: April 10, 2024; Published online: April 13, 2024

Abstract: Neoadjuvant therapy is starting to be used as an alternative treatment in type A medical centers, however, there is still no specific consensus in determining the role and type of neoadjuvant therapy in adenocarcinoma recti patients. As a result, the use of neoadjuvant therapy is still not widely used. This study aimed to compare the outcome in the form of carcinoembryonic antigen (CEA) in patients who continued surgery with short-course neoadjuvant radiotherapy with those who did not. This was a descriptive and retrospective study. Samples were recti cancer patients stage II – IV at Prof. Dr. R. D. Kandou Hospital Manado in the medical record of 2017-2022. Patients were divided into two groups, those who received short-course neoadjuvant radiotherapy and the control group with similar characteristics. The results showed that there was a difference in the decrease of CEA in the two groups. The mean decrease of CEA in the short-course neoadjuvant group was 16.54 5 µg/L which was higher compared to the control group 5.64 5 µg/L. In conclusion, neoadjuvant short-course radiotherapy can decrease the CEA level in adenocarcinoma recti patients.

Keywords: adenocarcinoma recti; short-course neoadjuvant radiotherapy; carcinoembryonic antigen

Abstrak: Terapi neoadjuvan mulai digunakan sebagai alternatif penanganan pada pusat kesehatan tipe A, namun belum ada konsensus spesifik dalam penentuan peran dan tipe terapi neoadjuvan pada pasien adenokarsinoma rekti sehingga terapi ini belum dapat digunakan secara bebas. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan luaran berupa kadar *carcinoembryonic antigen* (CEA) pada pasien yang melanjutkan tindakan operasi dan radioterapi *short-course neoadjuvant* maupun yang tidak. Jenis penelitian ialah deskriptif retrospektif menggunakan pasien kanker rekti stadium II hingga IV di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado yang terdata di rekam medis periode tahun 2017-2022. Pasien dibagi atas dua kelompok yaitu yang menerima radioterapi *short-course neoadjuvant* dan kelompok kontrol dengan karakteristik serupa. Hasil penelitian memperlihatkan bahwa terdapat perbedaan penurunan kadar CEA yang bermakna pada pasien adenokarsinoma rekti yang dilakukan radioterapi *neoadjuvant short-course* dibandingkan dengan kontrol. Rerata penurunan nilai CEA pada kelompok yang menjalani radioterapi *short-course neoadjuvant* sebanyak 16,54 5 µg/L, lebih tinggi dibandingkan pada kelompok kontrol sebanyak 5,64 5 µg/L. Simpulan penelitian ini ialah pemberian radioterapi *neoadjuvant short-course* dapat menurunkan kadar CEA pada pasien adenokarsinoma rekti.

Kata kunci: adenokarsinoma rekti, terapi *short-course neoadjuvant*; *carcinoembryonic antigen*

PENDAHULUAN

Prevalensi kanker kolorektal (KKR) sendiri mencapai 776.120 pasien laki-laki dan 768.650 wanita di Amerika Serikat pada tahun 2019, dimana 56% diantaranya berusia >65 tahun.¹ Kanker kolorektal merupakan kanker ketiga tersering dan penyebab kematian kedua terbanyak pada laki-laki maupun perempuan di Amerika Serikat dengan perkiraan jumlah kasus kanker kolon mencapai 106.180 pada tahun 2022 dengan insiden 44.850 kanker rektum pada tahun 2022.¹ Globocan 2018 mengemukakan bahwa KKR menempati urutan ketiga penyebab kematian dan urutan keempat jenis kanker yang sering didiagnosis di dunia. Insidens KKR meningkat tajam di seluruh dunia terutama di negara berkembang yang mengadopsi gaya hidup *westernized*.²

Sekitar 30% dari seluruh tumor kolorektal terbentuk pada rektum. Karsinoma rekti didefinisikan sebagai keganasan yang terbentuk di rektum, area saluran usus yang berada di area bawah inlet pelvis, sekitar 15 cm dari ujung anus. Sebagian besar karsinoma rekti merupakan tumor ganas, dengan keganasan terbanyak pada rektum ialah adenokarsinoma. Walaupun adenokarsinoma rekti memiliki gambaran histologik yang serupa dengan kanker kolon, berlokasi pada area pelvis dengan struktur tulang dan berdekatan dengan organ vital di sekitarnya (berupa pembuluh darah, drainase limfatik, dan jaringan saraf) namun dipisahkan dengan kanker kolon dan membutuhkan pertimbangan khusus dalam pemilihan terapinya.³⁻⁵ Pertumbuhan sel normal menjadi sel kanker mengikuti tiga jalur utama, berupa sekuens adenoma-karsinoma, disfungsi *repair mismatch*, dan hiperpigmentasi pulau CpG. Seluruh proses ini didahului mutasi multipel, yang menyebabkan instabilitas kromosom (*chromosomal instability/CIN*), dengan kejadian epigenetik yang muncul dan menyebabkan karsinogenesis.^{6,7}

Radioterapi menjadi modalitas terapi pada kanker kolorektal hanya pada adenokarsinoma rekti.³ Angka kekambuhan adenokarsinoma rekti secara umum terjadi pada 20-70% pasien terutama pada dua tahun pertama. Untuk memperbaiki luaran dan mengurangi angka kekambuhan maka diberikan terapi adjuvan praoperasi maupun pascaoperasi dan kombinasi dengan kemoterapi.³ Penggunaan kemoradioterapi neoadjuvan direkomendasikan pada seluruh kasus adenokarsinoma rektal yang terdiagnosis pada stadium T3 maupun T4 berdasarkan pemeriksaan ultrasonografi maupun MRI panggul. Neoadjuvan ini dapat diberikan radioterapi saja maupun kombinasi dengan kemoterapi. Agen kemoterapi tersering yang digunakan ialah 5-Fluorouracil (5-FU) dan oxaliplatin.^{3,4}

Carcinoembryonic antigen (CEA) merupakan biomarker serum non spesifik yang meningkat pada berbagai keganasan seperti kanker kolorektal, kanker tiroid meduler, kanker payudara, dan kanker ovarium. Dengan direkomendasikannya penggunaan kemoradioterapi neoadjuvan pada seluruh kasus adenokarsinoma rektal stadium T3 maupun T4 berdasarkan pemeriksaan ultrasonografi maupun MRI panggul maka peneliti terdorong untuk mengevaluasi pengaruh radioterapi *short-course neoadjuvant* terhadap kadar CEA pada kasus adenokarsinoma rekti di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou.

METODE PENELITIAN

Populasi penelitian ialah seluruh pasien dengan diagnosis adenokarsinoma rekti yang berobat di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado yang terdata di rekam medis periode tahun 2017-2022. Sampel penelitian ini ialah sebagian populasi terjangkau yang memenuhi kriteria, yaitu: pasien kanker rekti stadium II hingga IV, usia di bawah 80 tahun, tidak ada gangguan kardiovaskular, paru, hepatic, dan renal, serta memiliki data pemeriksaan CEA praoperatif. Pasien dibagi atas dua kelompok yaitu kelompok yang menerima radioterapi *short-course neoadjuvant* dan kelompok kontrol dengan karakteristik yang serupa.

HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini didapatkan 43 data pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai subjek penelitian baik pada kelompok kontrol maupun kelompok radioterapi *short-course neoadjuvant*. Tabel 1 memperlihatkan rerata usia keseluruhan pasien ialah 54,63 tahun dengan

rentang 27-74 tahun. Kelompok uji berjumlah 20 pasien dan kelompok kontrol sebanyak 23 pasien. Rerata usia pada kelompok uji ialah 52,5 tahun dengan rentang usia 27–72 tahun, usia kurang dari 50 tahun sebanyak 40% sedangkan yang berusia 50 tahun ke atas sebanyak 60%. Kelompok kontrol memiliki rerata usia 56,4 tahun dengan rentang usia 41–70 tahun, 13% berusia kurang dari 50 tahun dan 87% berusia 50 tahun ke atas.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik dasar subjek	Short-course (n=20)	Kontrol (n=23)	p
	n = 43 (%)		
Usia, mean (min-max)	52,5 (27-72)	56,4 (41-70)	
<50 tahun	8 (40)	3 (13)	0,053
≥50 tahun	12 (60)	20 (87)	
Jenis kelamin			
Laki-laki	14 (70)	13 (56,5)	0,362
Perempuan	6 (30)	10 (43,5)	

Tabel 2 memperlihatkan hasil pemeriksaan patologi anatomi yang digolongkan ke dalam diferensiasi baik, sedang dan buruk. Pada kelompok *short-course neoadjuvant*, terdapat lima pasien (25,0%) memiliki diferensiasi baik (dalam bentuk musinosum, papiliferum), 15 pasien (75%) memiliki diferensiasi sedang; tidak ada pasien dengan hasil diferensiasi buruk. Kelompok kontrol juga memiliki karakteristik setara ($p>0,05$), yaitu lima pasien (21,7%) berdiferensiasi baik, 17 pasien (73,9%) berdiferensiasi sedang, dan satu pasien (4,3%) berdiferensiasi buruk.

Tabel 2. Karakteristik subjek dengan adenocarcinoma recti

Karakteristik subjek	Short-course (n=20)	Kontrol (n=23)	p
	n = 43 (%)		
Keluhan utama admisi			
BAB berlendir berdarah	9 (45,0)	11 (47,8)	
BAB bercampur darah	1 (5,0)	7 (30,4)	
BAB berlendir berdarah dan nyeri	2 (10,0)	2 (8,7)	0,03
BAB bercampur darah dan nyeri	2 (10,0)	3 (13,0)	
Nyeri anus	6 (30,0)	0	
Stadium klinis			
Stadium I	0	0	
Stadium II	2 (10,0)	6 (26,1)	
Stadium III	11 (55,0)	12 (52,2)	0,337
Stadium IV	7 (35,0)	5 (21,7)	
Derajat differensiasi			
Baik	5 (25,0)	5 (21,7)	
Sedang	15 (75,0)	17 (73,9)	0,631
Buruk	0	1 (4,3)	

Keterangan: BAB, buang air besar

Tabel 3 memperlihatkan kadar CEA praoperatif pada pasien adenokarsinoma rekti, yaitu kadar CEA <5 µg/L pada 18,6% pasien, sedangkan kadar CEA >5 µg/L pada 81,4% pasien.

Tabel 4 dan Gambar 1 memperlihatkan kadar CEA awal berdasarkan jenis kelamin. Baik untuk kadar CEA <5 µg/L maupun untuk kadar CEA >5 µg/L didominasi oleh jenis kelamin laki-laki.

Tabel 5 dan Gambar 2 memperlihatkan bahwa berdasarkan usia didapatkan baik kadar CEA <5 µg/L maupun >5 µg/L lebih banyak pada usia ≥50 tahun.

Tabel 3. Kadar CEA awal (praoperatif)

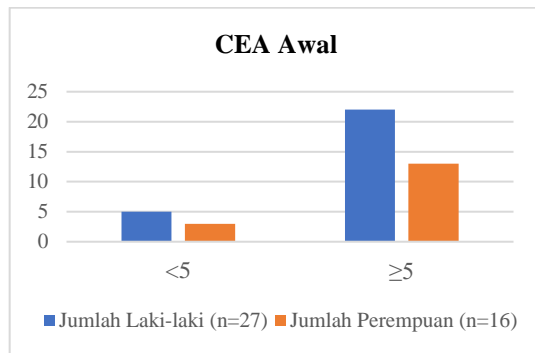
Kadar CEA (µg/L)	Jumlah kasus	%
<5	8	18,6
≥5	35	81,4

Tabel 4. Kadar CEA awal berdasarkan jenis kelamin

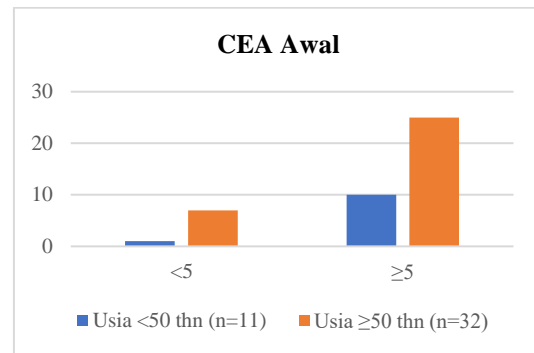
Kadar CEA (µg/L)	Jenis kelamin n = 43 (%)		Total (%)
	Laki-laki (n=27)	Perempuan (n=16)	
<5	5 (18,5)	3 (18,8)	8 (18,6)
≥5	22 (81,5)	13 (81,3)	35 (81,4)

Tabel 5. Kadar CEA awal berdasarkan usia

Kadar CEA (µg/L)	Usia n = 43 (%)		Total (%)
	Usia <50 thn (n=11)	Usia ≥50 thn (n=32)	
<5	1 (9,1)	7 (21,9)	8 (18,6)
≥5	10 (90,9)	25 (78,1)	35 (81,4)



Gambar 1. Kadar CEA awal berdasarkan jenis kelamin



Gambar 2. Kadar CEA awal berdasarkan usia

Tabel 6 dan Gambar 3 memperlihatkan bahwa diferensiasi tumor pada kadar CEA <5 µg/L yang terbanyak ialah diferensiasi sedang diikuti diferensiasi baik; tidak ada kasus dengan diferensiasi buruk, sedangkan untuk kadar CEA ≥5 µg/L yang terbanyak ialah diferensiasi sedang diikuti diferensiasi baik dan diferensiasi buruk.

Tabel 6. Kadar CEA awal berdasarkan derajat diferensiasi tumor

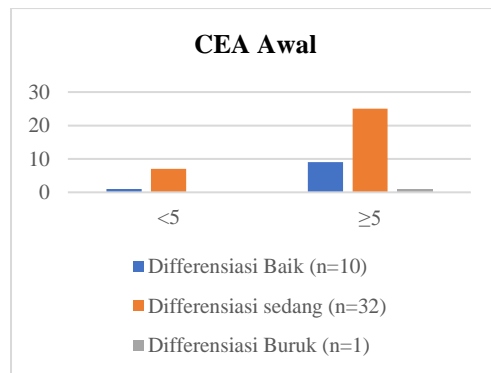
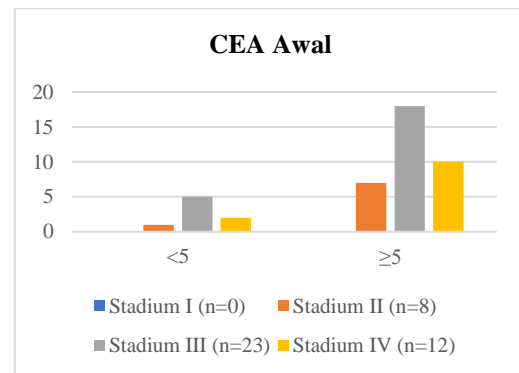
Kadar CEA (µg/L)	Diferensiasi tumor n = 43 (%)			Total (%)
	Diferensiasi baik (n=10)	Diferensiasi sedang (n=32)	Diferensiasi buruk (n=1)	
<5	1 (12,5)	7 (21,9)	0	8 (18,6)
≥5	9 (90,0)	25 (78,1)	1 (100)	35 (81,4)

Tabel 7 dan Gambar 4 memperlihatkan bahwa berdasarkan stadium klinis tumor didapatkan baik untuk kadar CEA <5 µg/L maupun kadar CEA ≥5 µg/L, yang terbanyak ialah stadium III, diikuti stadium IV dan stadium II.

Hasil analisis secara numerik memperlihatkan bahwa kedua kelompok penelitian mengalami penurunan rerata CEA yaitu 16,54 µg/L pada kelompok *short-course neoadjuvant* dan 5,64 µg/L pada kelompok kontrol.

Tabel 7. Kadar CEA awal dengan stadium klinis

Kadar CEA ($\mu\text{g/L}$)	Stadium n = 43 (%)				Total (%)
	Stadium I (n=0)	Stadium II (n=8)	Stadium III (n=23)	Stadium IV (n=12)	
<5	0	1 (12,5)	5 (21,7)	2 (16,7)	8 (18,6)
≥ 5	0	7 (87,5)	18 (78,3)	10 (83,3)	35 (81,4)

**Gambar 3.** Kadar CEA awal berdasarkan derajat diferensiasi tumor**Gambar 4.** Kadar CEA awal berdasarkan stadium klinis tumor

BAHASAN

Pasien adenokarsinoma rekti dalam penelitian ini memiliki karakteristik usia rerata 54,63 tahun rentang usia 27-74 tahun. Baik pada kelompok *short-course neoadjuvant* maupun kelompok kontrol, pasien dengan kelompok usia ≥ 50 th 60% pada kelompok *short-course neoadjuvant* dan 87% pada kelompok kontrol. Hal ini sesuai dengan karakteristik dunia dimana adenokarsinoma rekti lebih banyak terjadi pada kelompok usia lanjut.¹

Terkait jenis kelamin, adenokarsinoma rekti terjadi sedikit lebih banyak pada kelompok laki-laki dengan persentase 70% pada kelompok *short-course neoadjuvant* dan 56,5% pada kelompok kontrol. Karakteristik ini juga sesuai dengan jumlah prevalensi laki-laki dibanding perempuan di Amerika Serikat tahun 2019.

Berdasarkan hasil pemeriksaan patologi anatomi, hasil biopsi pada kelompok *short-course*, terdapat lima pasien (25,0%) memiliki diferensiasi baik (dalam bentuk musinosum, papiliferum), 15 pasien (75%) memiliki diferensiasi sedang, dan tidak ada pasien dengan hasil diferensiasi buruk. Pada kelompok kontrol juga memiliki karakteristik setara ($p > 0,05$), yaitu lima pasien (21,7%) berdiferensiasi baik, 17 pasien (73,9%) berdiferensiasi sedang, dan satu pasien (4,3%) berdiferensiasi buruk.

Berdasarkan analisis kadar CEA, didapatkan 81,4% pasien adenokarsinoma rekti mengalami peningkatan kadar CEA yang setara antar jenis kelamin laki-laki maupun perempuan. Pada kelompok usia, sebanyak 90,9% pasien adenokarsinoma rekti berusia <50 tahun mengalami peningkatan CEA dan 78,1% pada usia >50 tahun. Biomarker CEA merupakan sebuah gambaran inflamasi suatu jaringan dimana CEA ini menjadi gambaran keparahan maupun metastasis dengan prognosis lebih buruk (36–40). Pada penelitian ini didapatkan rerata kadar CEA pra operatif ialah 22,81 $\mu\text{g/L}$ secara keseluruhan dengan rentang 2,6 hingga 87,9.

Penurunan kadar CEA ini sejalan dengan penurunan hasil dari berbagai studi lain yang menunjukkan manfaat dilakukan *short-course neoadjuvant* dibandingkan dengan operasi saja dengan luaran yang berbeda. *German Rectal Cancer Study Group* mendapatkan pada pasien dengan radioterapi *short-course neoadjuvant* memiliki kontrol lokal lima tahun lebih baik (6% vs 13%), peningkatan preservasi sfingter (39% vs 19%), dan toksisitas akut dan jangka panjang yang lebih rendah.^{8,9} Demikian pula dengan hasil penelitian NSABPR R-03 yang melibatkan 900

pasien menunjukkan bahwa terjadi peningkatan survival bebas penyakit pada pasien dengan preoperatif radioterapi sebanyak 64,7% vs 53,4% dan survival keseluruhan 74,5 vs 65,6% dengan respon patologis total sebanyak 15% dibandingkan 0% tanpa kemoradiasi neoadjuvant.¹⁰

Pada penelitian ini dibandingkan kelompok yang menjalani radioterapi *short-course neoadjuvant* dilanjutkan dengan pembedahan dengan kelompok kontrol tanpa radioterapi yang menjalani pembedahan. Pada kelompok *short-course neoadjuvant*, didapatkan penurunan jumlah pasien dengan kadar CEA ≥ 5 $\mu\text{g/L}$ dari 17 pasien menjadi delapan pasien sedangkan pada kelompok kontrol penurunan dari 18 pasien menjadi 15 pasien. Gambaran ini menunjukkan perubahan kadar CEA ke nilai normal lebih tinggi pada kelompok *short-course neoadjuvant*.

Demikian pula jika dianalisis secara numerik, didapatkan pada kedua kelompok mengalami penurunan rerata CEA sebanyak 16,54 $\mu\text{g/L}$ pada kelompok *short-course neoadjuvant* dan penurunan CEA sebanyak 5,64 $\mu\text{g/L}$ pada kelompok kontrol. Angka ini menunjukkan secara kuantitatif bahwa penurunan rerata CEA lebih tinggi pada kelompok *short-course neoadjuvant*. Walaupun demikian belum ditemukan artikel penelitian yang secara langsung menggambarkan perubahan kadar CEA pada kelompok yang menjalani radioterapi *short-course neoadjuvant* untuk dijadikan perbandingan dengan data penelitian ini. Penulis berharap dapat dikembangkan penelitian serupa dengan jumlah sampel yang lebih banyak dan dapat diterapkan dalam penentuan pilihan terapi pada pasien adenokarsinoma rekti ke depannya.

SIMPULAN

Secara kualitatif didapatkan bahwa rerata penurunan nilai CEA pada kelompok pasien adenokarsinoma rekti yang menjalani radioterapi *short-course neoadjuvant* sebanyak 16,54 lebih tinggi dibandingkan pada kelompok kontrol sebanyak 5,64. Terdapat perbedaan penurunan kadar CEA yang bermakna pada pasien adenokarsinoma rekti yang dilakukan radioterapi *short-course neoadjuvant* dibandingkan dengan kontrol.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2020-2022. Atlanta: American Cancer Society; 2020. p. 1-41. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/colorectal-cancer-facts-and-figures/colorectal-cancer-facts-and-figures-2020-2022.pdf>
2. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(2):89–103. Doi: 10.5114/pg.2018.81072
3. Panduan Pelayanan Klinis Kanker Rektum (1st ed). Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
4. Feeney G, Sehgal R, Sheehan M, Hogan A, Regan M, Joyce M, et al. Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer management. *World Journal of Gastroenterology*. 2019;25(33):4850–69. Doi: 10.3748/wjg.v25.i33.4850
5. Benson AB, Venook AP, Al Hawary MM, Azad N, Chen YJ, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Version 3.2022 Rectal Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures. 2022. Available from: <https://www.nccn.org/home/member>
6. Shiller M, Boostrom S. The molecular basis of rectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg*. 2015;28(1):53–60. Doi: 10.1055/s-0035-1545070
7. Nguyen HT, Duong HQ. The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy. *Oncology Letters*. 2018;16(1):9–18. Doi: 10.3892/ol.2018.8679
8. Sudibio, Ramli I. Referat-2 Radiasi praoperatif dalam tatalaksana kanker rektum. Jakarta; PORI; 2018.
9. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731-40. Doi: 10.1056/NEJMoa040694
10. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, et al. Preoperative

multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol.* 2009;27(31):5124–30. Doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.22.0467>