

Pancreatic Cancer: A Holistic Review and Update Guideline

Ni Made Sri Padma Puspita^{1*}, Rida Dwi Arista¹, Diki Wahyudi¹, M. Fardi Anugrah¹, Arif Zuhan²

¹ Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, Mataram, Indonesia.

² Staf Pengajar Bagian Bedah Digestif, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Mataram, Mataram, Indonesia.

DOI: 10.29303/lmj.v2i1.1541

Article Info

Received : 27 September 2022

Revised : 30 Mei 2023

Accepted : 30 Mei 2023

Abstrak: Pancreatic cancer is one of the deadliest cancers in the world and its prevalence is increasing recently. This cancer is caused by a gene mutation that makes it aggressive and can experience distant metastases. Pancreatic cells can grow and divide uncontrollably, forming tumors. Most patients do not show typical symptoms during the development of the disease so it is difficult to make an early diagnosis of this cancer. The diagnosis failure causes treatment delay it can increase the risk of mortality from this cancer. Pancreatic cancer originates from both endocrine and exocrine tissues. About 9 out of 10 cases originate from exocrine tissue in pancreatic ductal adenomas. Several risk factors related to this cancer are age, gender, genetics, unhealthy lifestyle, and socioeconomic conditions. The pathogenesis of this cancer begins with progressive genetic changes in the pancreatic epithelium and then develops into a specific precursor lesion and ends in invasive malignancy. Patients may experience clinical manifestations such as nausea and vomiting, abdominal pain, fatigue, icterus, bloating in the pit of the stomach, and weight loss. The diagnosis of pancreatic cancer can be established through histological and laboratory examinations. Based on the NCCN Guidelines for Patients Pancreatic Cancer 2021, several types of treatment are determining cancer staging, surgery, systemic therapy, and radiation therapy. The prognosis for this cancer is also poor with a 5-year survival rate of only about 20%.

Kata Kunci: Pancreatic cancer, risk factor, pathogenesis, clinical manifestation, guideline.

Citation:

Puspita, N.M.S.P., Arista, R.D., Wahyudi, D., Anugrah, M.F., & Zuhan, A. (2023). Pancreatic Cancer: A Holistic Review and Update Guideline. *Lombok Medical Journal*, 1(2), 30-33. <https://doi.org/10.29303/lmj.v1i2.14>

Pendahuluan

Kanker pankreas merupakan keganasan yang agresif dan mematikan yang terjadi ketika mutasi DNA abnormal pada pankreas menyebabkan sel-sel pankreas tumbuh dan membelah secara tidak terkendali sehingga membentuk tumor dan ditandai sebagai penyakit fatal (Hu et al., 2021). Istilah "kanker pankreas" biasanya digunakan untuk merujuk pada pankreas adenokarsinoma (Vareedayah et al., 2018). Selama tahun 2021 di Amerika Serikat, diperkirakan 60.430 orang akan didiagnosis menderita kanker pankreas, dan sekitar 48.220 orang diperkirakan meninggal karena penyakit ini (Tempero et al., 2021).

Kanker pankreas menempati posisi ketiga sebagai penyebab utama kematian pada pria dan wanita, di mana kematian meningkat perlahan pada pria dari 12,1 per 100.000 pada tahun 2000 menjadi 12,7 per pada tahun 2019, tetapi tetap relatif stabil pada wanita pada 9,3 menjadi 9,6 per 100.000 (Siegel et al., 2022). Kebanyakan pasien tidak menunjukkan gejala yang jelas selama perkembangan penyakit dan metastasis sel pankreas juga sangat invasif. Diagnosis dini pada kasus ini juga sulit sehingga terjadi keterlambatan untuk memberikan pengobatan awal yang akhirnya kanker pankreas menjadi salah satu keganasan yang paling mematikan. Sebagian besar pasien yang sudah terdiagnosis kanker pankreas ini

Email: sripadmapuspita@gmail.com (*Corresponding Author)

seringkali mengalami kekambuhan bahkan setelah melakukan terapi kuratif, dengan hanya 2% hingga 9% pasien yang bertahan hidup dalam 5 tahun (Al et al., 2019).

Metode

Metode yang digunakan dalam penulisan ini adalah studi literatur dengan cara mengumpulkan literatur yang relevan dari berbagai referensi dan terfokus pada topik yang diangkat yaitu *pancreatic cancer* dan *update guideline*. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan mesin pencari, antara lain *National Center for Biotechnology Information (NCBI)*, *Google Scholar*, dan *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* dengan kata kunci pencarian yaitu "*pancreatic cancer*", "*management pancreatic cancer*", dan "*guideline pancreatic cancer*". Basis data diambil dari referensi yang dipublikasikan pada PubMed, ScienceDirect, dan Researchgate. Literatur yang dipilih dan dimasukkan berjumlah 12 artikel yang didapat dari berbagai basis data.

Isi

Epidemiologi

Penilaian terhadap epidemiologi kanker pankreas penting untuk digunakan dalam rangka tindakan pencegahan dan perawatan klinis pasien (Hu et al., 2021). Kanker pankreas diketahui mempunyai angka prevalensi yang cukup tinggi menurut data epidemiologi di Italia tahun 2017. Dari data tersebut menunjukkan bahwa terdapat lebih dari 13.000 kasus baru penderita kanker pankreas dan menyebabkan kematian lebih dari 11.000 pasien pada tahun 2015. Pada tahun 2016, jumlah kasus baru terus meningkat menjadi 22/100.000 penduduk baik pada laki-laki maupun perempuan. Akan tetapi, ditemukan kasus kanker pankreas ini lebih banyak diderita laki-laki dibandingkan perempuan (Rikarni, 2021). Menurut statistik kanker global pada tahun 2018, terdapat 458.918 insiden dan 432.242 kematian akibat kanker pankreas di seluruh dunia (Hu et al., 2021).

Di Amerika Serikat terdapat 56.654 kasus baru dan 47.683 angka kematian akibat kanker pankreas pada tahun 2020. Sementara itu, data di Asia Tenggara menunjukkan terdapat 6.485 kasus baru dan 16.167 kematian yang disebabkan kanker tersebut. Prevalensi kanker pankreas di Indonesia pada tahun 2020, terdapat 5.781 kasus dengan 1,5% kanker dan 5.690 kematian. Oleh karena itu, kanker pankreas ini menjadi urutan ke sebelas penyebab kematian akibat kanker. Tingkat kelangsungan hidup yang rendah pada penderita kanker pankreas ini disebabkan karena diagnosis baru diketahui saat kanker sudah berada dalam stadium

lanjut (52% kasus) dibandingkan tahap awal (9% kasus) (Rikarni, 2021). Tingkat kelangsungan hidup selama 5 tahun pada penderita kanker ini bervariasi secara global di berbagai wilayah dan negara, tetapi tidak melebihi dari 10% (Hu et al., 2021). Sebagian besar kematian akibat kanker ini disebabkan adanya kegagalan multiorgan akibat metastasis (Rikarni, 2021). Dengan adanya prevalensi yang terus meningkat setiap tahunnya, maka penting untuk menerapkan program yang tepat dengan mengurangi faktor risiko dari kanker tersebut sehingga angka insiden dan kematian akibat kanker dapat terkendali (Hu et al., 2021).

Etiologi

Secara histologis, kanker pankreas dapat berasal dari jaringan pankreas endokrin maupun eksokrin. Sekitar 9 dari 10 kanker pankreas berasal dari jaringan eksokrin pada adenokarsinoma duktus pankreatikus. Adenokarsinoma merupakan kanker dalam sel yang menghasilkan cairan atau zat lain. Adenokarsinoma duktus pankreatikus ini dapat tumbuh di berbagai tempat pada pankreas, akan tetapi paling sering ditemukan di kepala pancreas (NCCN, 2021). Sampai saat ini, penyebab utama kanker pankreas masih dipelajari. Akan tetapi, beberapa faktor yang telah diidentifikasi dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker pankreas yang dikategorikan menjadi dua yaitu faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (Rawla et al., 2019).

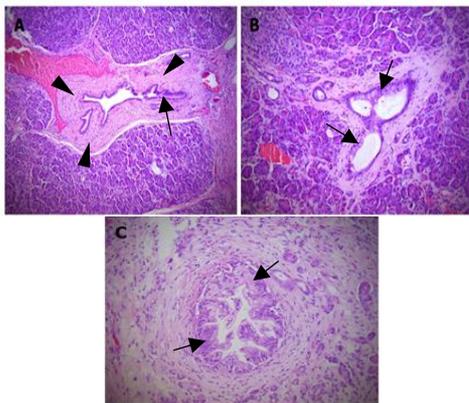
Patogenesis

Pada kanker pankreas terjadi perubahan genetik yang bersifat progresif pada epitel pankreas yang berawal dari mukosa normal menjadi lesi prekursor yang spesifik dan dapat berakhir pada keganasan invasif. Lesi prekursor pada kanker pankreas meliputi *Intraepithelial Pancreatic Mucinous Neoplasma (IPMNs)* dan *Pancreatic Intraepithelial Neoplasia (PanIN)*. Lesi tahap awal yang sering muncul pada kanker ini yaitu PanIN. PanIN ini merupakan lesi mikroskopis noninvasif yang terjadi di saluran pankreas kecil biasanya kurang dari 0,5 cm. PanIN dapat berkembang menjadi karsinoma invasif pada kanker pankreas. PanIN ini juga berperan dalam perkembangan pankreatitis local dan cedera epitel. Lesi PanIN dapat dibagi menjadi lesi tingkat rendah sampai tingkat tinggi mulai dari PanIN 1, PanIN 2, dan PanIN 3. Menurut penelitian, terdapat peluang sebesar 1,5% pada pria dan 1,3% pada wanita untuk mengalami perkembangan dari PanIN 1 menjadi kanker pankreas selama perkembangan hidup mereka (McGuigan et al., 2018).

Beberapa faktor yang menjadi bahan utama dalam perkembangan kanker pankreas yaitu gen kunci

seperti KRAS, CDKN2, TP53, SMAD4/DPC4, BRCA2, jalur pensinyalan yang didegranulasi, faktor terkait stroma, dan mRNA. Pada lesi PanIN 1 terjadi beberapa kondisi seperti gen kunci KRAS mengalami mutasi dengan telomer yang memendek, mRNA diekspresikan secara berlebihan serta faktor terkait stroma diaktifkan. Sementara itu, pada PanIN 2 akan terjadi ekspresi berlebihan dari mucin 1 dan mutasi inaktivasi pada gen p16/CDKN2A. Pada tahap akhir yaitu lesi PanIN 3 akan terjadi mutasi tidak aktif pada TP53, BRCA2, dan SMAD4 (Rikarni, 2021).

Selain itu, terdapat juga lesi precursor pada kanker pankreas yaitu IPMN. Lesi prekursor ini dikategorikan sebagai kelompok patologi yang luas dan dapat muncul dari saluran pankreas yang utama maupun salah satu cabangnya (McGuigan et al., 2018).



Gambar 1. Patogenesis. A: duktus normal; B. *Low grade* PanIN; C. *High grade* PanIN (McGuigan et al., 2018)

Manifestasi Klinis

Pada penderita kanker pankreas stadium awal memiliki gejala klinis yang tidak spesifik sehingga sering menyebabkan keterlambatan diagnosis. Gejala klinis pada penderita kanker pankreas akan tampak jelas pada saat metastasis pada organ lain di sekitarnya atau pada kanker pankreas stadium lanjut. Ada beberapa tanda atau gejala klinis yang menjadi suspek kecurigaan terhadap kanker pankreas yaitu:

- 1) Ikterus, terutama pasien dengan tumor kepala pancreas
- 2) Perut kembung dan terasa tidak nyaman
- 3) Nyeri abdomen yang tidak dapat ditunjuk
- 4) Mual muntah
- 5) Kelelahan
- 6) Penurunan berat badan yang signifikan (Rikarni, 2021; Vareedayah et al., 2018).

Faktor Risiko

Faktor risiko yang dikaitkan dengan perkembangan kanker pankreas dikategorikan menjadi

2 (dua) yaitu faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi (Hu et al., 2021; McGuigan et al., 2018; Rikarni, 2021).

Faktor Risiko Tidak dapat Dimodifikasi

1) Usia

Populasi yang terdiagnosis kanker pankreas rata-rata berusia di atas 55 tahun, sehingga usia tua memiliki tingkat kerentanan yang tinggi terhadap penyakit ini, sangat jarang ditemukan pasien yang didiagnosis kanker pankreas pada usia di bawah 30 tahun atau di usia muda.

2) Jenis Kelamin

Kejadian kanker pankreas terjadi lebih sering atau tinggi pada laki-laki daripada perempuan, dimana pada laki-laki memiliki *Age-standardised rate/ ASR* 5.5 sedangkan pada perempuan hanya 4.0.

3) Golongan Darah ABO

Golongan darah non-O (Fenotip A dan B) memiliki tingkat kerentanan yang tinggi terkena kanker pankreas dibandingkan dengan golongan darah O, hal ini dikarenakan pada seseorang dengan golongan darah O memiliki PDAC yang lebih sering berdiferensiasi baik dibandingkan dengan golongan darah non-O (Fenotip A dan B), dan terjadi interaksi baru antara imunoglobulin M isoaglutinin golongan darah dan glikoprotein PDAC O-GalNAc, yang dapat berkontribusi pada patogenesis dan progresi dari kanker pankreas. Hal ini membuat risiko orang dengan golongan darah O lebih rendah terkena kanker pankreas daripada golongan darah lainnya.

4) Etnis

Kejadian kanker pankreas lebih tinggi terjadi pada orang-orang Asia-Amerika maupun Afrika-amerika dimana sekitar 50-90% peningkatan faktor risiko pada Afrika-Amerika dibanding dengan orang di Amerika Serikat.

5) Riwayat Keluarga (Keturunan) dan Kerentanan Genetik

Keluarga yang memiliki riwayat kanker pankreas memiliki peningkatan 9 kali lipat risiko terhadap kanker pankreas dibanding dengan keluarga yang tidak memiliki riwayat kanker sebelumnya. Kanker pankreas berkaitan dengan *familial cancer syndromes* yang dapat menyebabkan mutasi genetik.

6) Diabetes Mellitus (DM)

Pada pasien yang terkena diabetes atau hiperglikemia memiliki 7 kali lipat risiko terkena kanker pankreas dan orang yang memiliki usia tua dengan diabetes memiliki 8 kali lipat risiko terkena kanker pankreas.

7) Mikrobiota Usus

Mikrobiota usus yaitu *Porphyromonas gingivalis* dan *Granulicatella adiacens* yang tinggi menjadi salah satu faktor yang berpotensi tinggi dalam perkembangan tumor sehingga dapat terjadi kanker pankreas.

Faktor Risiko Dapat Dimodifikasi

1) Merokok

Intensitas merokok yang lebih tinggi, durasi merokok yang lebih lama, dan peningkatan tingkat dosis kumulatif dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker pankreas lebih lanjut, sedangkan penghentian merokok menyebabkan penurunan bertahap risiko kanker pankreas.

2) Minum Alkohol

Konsumsi alkohol yang sering dan berlebihan dapat meningkatkan faktor risiko terkena kanker pankreas khususnya pada laki-laki tetapi tidak pada perempuan, Hal ini menjadi alasan laki-laki memiliki prognosis buruk terhadap kanker pankreas baik itu angka insidensi maupun kematian

3) Obesitas/Ke gemukan

Pada pasien obesitas/kegemukan memiliki prognosis yang buruk pada kanker pankreas ini karena kegemukan memiliki dampak yang signifikan terhadap risiko kematian karena kanker pankreas.

4) Infeksi

Infeksi bakteri ataupun patogen lainnya memberi dampak negatif terhadap penderita kanker pankreas salah satunya yaitu infeksi bakteri *H. pylori* dimana bakteri ini dapat memicu atau penyebab terjadinya berbagai keganasan, seperti kanker lambung, kanker kolorektal, kanker laring dan salah satunya adalah kanker pankreas.

5) Asupan Makanan (Pola Diet)

Konsumsi makan produk hewani seperti daging merah atau daging yang dimasak pada suhu tinggi dapat meningkatkan aktivitas mutagenik sehingga kanker pankreas berkembang dengan baik.

6) Sosial Ekonomi dan Asuransi

Pasien yang memiliki sosial ekonomi rendah biasanya mendapatkan perawatan yang kurang sehingga menimbulkan prognosis buruk terhadap penderita kanker pankreas serta pada orang yang memiliki sosial ekonomi yang rendah cenderung memiliki pola hidup yang kurang sehat.

Diagnosis1) **Pemeriksaan Histopatologi**

Pemeriksaan histopatologi adalah *gold standar* untuk mendiagnosis kanker pankreas. Ada berbagai metode yang digunakan untuk mendapatkan histopatologi, antara lain: (1) *Endoscopic ultrasonography* (EUS) dengan sensitivitas 98% atau *Computed tomography* (CT); (2) Sitologi Asites; atau (3) Biopsi eksplorasi di bawah laparotomi atau *open surgery* diagnosis (Zhao & Liu, 2020).

2) **Pemeriksaan Imunohistokimia**

Salah satu cara potensial untuk meningkatkan akurasi diagnostik adalah dengan menggunakan biomarker imunohistokimia (IHC) sebagai tambahan dalam mendiagnosis kasus. Biomarker imunohistokimia (IHC) berperan pada deteksi kanker pancreas untuk membedakan secara biologis kanker pankreas dari bentuk jinak penyakit pankreas serta kondisi pankreas normal. Di antara biomarker IHC, *Carbohydrate antigen 19-9* (CA19-9) sejauh ini adalah *gold standar* untuk mendiagnosis kanker pankreas. Untuk sensitivitas dan spesifisitas CA 19-9 adalah 71% dan 81% (Al et al., 2019; Luu, 2021).

3) **Ultrasonografi Transabdominal**

Ultrasonografi Transabdominal umum digunakan pada pasien kanker pankreas. Ultrasonografi dapat mengevaluasi adanya batu empedu dan mengkonfirmasi dilatasi bilier (Rikarni, 2021).

a. *Computed Tomography*

Multidetector Computed Tomography (MDCT) menjadi pemeriksaan rutin dalam mendiagnosis adanya lesi pankreas, penilaian invasi vaskular dan diagnosis penyakit metastasis. MDCT memiliki sensitivitas sebesar 86% dalam mendiagnosis kanker pankreas. MDCT dapat menampilkan pembuluh darah peripankreas dan variasi anatomi pembuluh darah sehingga dapat memahami detail lesi dan hubungan anatomi spasial, menunjukkan perubahan tumor morfologi dan perubahan kepadatan berbagai jaringan. Hasil pemeriksaan ini menjadi salah satu pertimbangan dilakukannya reseksi bedah pada kanker pankreas (Zhao & Liu, 2020).

b. *Positron Emission Tomography*

Positron Emission Tomography (PET) akan menggambarkan fungsi jaringan dan metabolisme di tubuh. PET-CT dapat mendiagnosis tumor dan penyakit lain secara dini. Akibat dari metabolisme sel tumor yang sangat aktif, kemampuan sel dalam mengambil agen pencitraan 2-10 kali lipat dari sel normal sehingga sangat jelas membentuk "titik cahaya."

Oleh sebab itu, sebelum tumor menyebabkan perubahan anatomi, pemeriksaan ini bertujuan untuk mendeteksi dini dan mendiagnosis kanker pankreas melalui pemeriksaan gambaran lesi pancreas (Zhao & Liu, 2020).

4) Biomarker Tumor

a. *Carbohydrate antigen (CA 19-9)*

Biomarker tumor yaitu CA 19-9 adalah biomarker yang paling umum digunakan sebagai tambahan dalam diagnosis dan pemantauan respons terhadap pengobatan. Akan tetapi hasil positif palsu (nilai tinggi CA 19-9 tanpa adanya keganasan) dapat terjadi, terutama pada kolestasis yang berhubungan dengan obstruksi non-ganas yaitu choledocholithiasis, cholangitis, dan pankreatitis kronis (Vareedayah et al., 2018). Tingkat CA 19-9 praoperasi berkaitan dengan stadium dan prognosis sehingga dapat melengkapi informasi hasil pencitraan, laparoskopi, dan biopsi dalam menentukan resektabilitas tumor pankreas. Pada pasien tanpa obstruksi bilier, kadar CA 19-9 yang tinggi dapat digunakan sebagai indikasi untuk staging laparoskopi (McGuigan et al., 2018; Rikarni, 2021).

b. *Carcinoembryonic antigen (CEA)*

Carcinoembryonic Antigen (CEA) meningkat pada hingga 50% pasien kanker pankreas. Kanker pankreas sering kali dikenali terlambat, dan saat didiagnosis sudah mengalami metastasis. Kondisi non-malignant juga dapat meningkatkan kadar CEA yaitu pada penyakit hati kronik, radang usus besar, divertikulitis, *irritable bowel syndrome*, dan *jaundice* (Rikarni, 2021).

5) Tes Hepatobilier

Kanker pankreas dapat menyebabkan ikterus obstruktif yaitu ketika tumor pada kepala pankreas menyumbat saluran empedu dan malabsorpsi sehingga tes biokimia fungsi pankreas jarang digunakan dalam diagnosis. Serum kadar amilase dan atau lipase meningkat pada kurang dari 50% pasien kanker pankreas yang telah dilakukan pembedahan. Kadar amilase merupakan faktor prognostik independen dalam metastasis karsinoma pankreas. Peningkatan amilase adalah penanda prognostik yang buruk pada pasien rawat inap dengan kanker pankreas yang sudah bermetastasis. Amilase adalah enzim yang disekresikan oleh sel asinar pankreas ke dalam duktus pankreatikus dan

duodenum dan berperan dalam katabolisme karbohidrat. Selain itu, lipase juga dapat terdeteksi tinggi saat terjadi kerusakan pembuluh darah atau penyakit yang berhubungan dengan sel asinar pankreas. Pasien dengan ikterus obstruktif menunjukkan gejala yang signifikan yaitu peningkatan bilirubin serum (terkonjugasi dan total), *alkaline phosphatase*, *gamma-glutamyl transferase*, dan sedikit peningkatan pada *aspartat transaminase*, dan *alanin transaminase* (Rikarni, 2021).

6) Tes Darah

Tes darah yang berguna dalam menilai pasien kanker pankreas adalah kadar glukosa darah puasa dan hemoglobin A1c (HbA1c). Diabetes melitus dapat terjadi akibat dari destruksi parenkim pankreas dan efek dari parakrin kanker dan atau sel stellata (Rikarni, 2021).

Tata Laksana

Berdasarkan *NCCN Guidelines for Patients Pancreatic Cancer* tahun 2021, tatalaksana kanker pankreas terdiri dari:

1) Menentukan Staging Cancer

Stadium kanker adalah gambaran tingkat kanker berdasarkan hasil pemeriksaan dan diperlukan dalam perencanaan dan pemantauan pengobatan. Pada kanker pankreas, stadium kanker ditentukan dengan melakukan tes pencitraan. Hasil tersebut akan memberikan gambaran dalam pembedahan (resectable), penyebaran kanker ke organ terdekat atau kelenjar getah bening ataupun bermetastasis.

2) Pembedahan

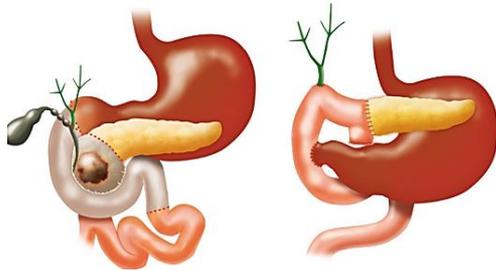
Pembedahan merupakan prosedur untuk mengangkat kanker. Ukuran, lokasi tumor pada pankreas, dan adanya metastasis di jaringan sekitar menjadi penentu jenis operasi yang akan dilakukan. Terdapat 2 jenis operasi, yaitu:

- a. Operasi terbuka atau laparotomi pengangkatan jaringan melalui pembedahan di bawah tulang rusuk sehingga memungkinkan secara langsung melihat dan mengakses tumor di pankreas.
- b. Operasi invasif minimal (operasi laparoskopi atau robotik), yaitu operasi invasif minimal menggunakan beberapa sayatan kecil dan memasukkan alat melalui setiap sayatan. Alat yang digunakan disebut laparoskop, yaitu tabung panjang dengan kamera video di ujungnya. Bedah laparoskopi juga dapat dilakukan dengan menggunakan lengan robotik

untuk mengontrol alat-alat bedah. Ini disebut operasi laparoskopik dengan bantuan robot.

Ada 3 jenis operasi untuk mengangkat tumor di pankreas, antara lain:

1. Pancreaticoduodenectomy, yaitu pembedahan yang mengangkat kepala pankreas, kantong empedu, duodenum, bagian dari saluran empedu, kelenjar getah bening di dekatnya, dan seringkali bagian dari perut. Ini dikenal sebagai prosedur Whipple. Operasi ini bisa terbuka atau minimal invasif.



Gambar 2. Prosedur Whipple. Kanker di kepala pankreas (kiri); Organ dapat dihubungkan kembali (kanan) (NCCN, 2021)

2. Pankreatektomi distal, yaitu pembedahan yang mengangkat tubuh dan ekor pankreas, dan terkadang seluruh limpa (splenektomi). Kelenjar adrenal kiri mungkin juga diangkat. Operasi ini bisa terbuka atau minimal invasif.
3. Pankreatektomi total, yaitu pembedahan yang mengangkat seluruh pankreas, sebagian usus kecil, sebagian lambung, saluran empedu, kantong empedu, limpa, dan kelenjar getah bening di sekitarnya. Biasanya dilakukan sebagai operasi terbuka

3) Terapi sistemik

Terapi sistemik digunakan pada semua stadium kanker pankreas dan bekerja di seluruh tubuh, yang meliputi kemoterapi, targeted terapi, dan imunoterapi. Ketika terapi sistemik diberikan sebelum operasi, maka disebut terapi neoadjuvant. Ketika terapi sistemik diberikan setelah pembedahan, maka disebut sebagai terapi adjuvan.

- a. Kemoterapi, terapi yang dapat membunuh sel-sel yang tumbuh cepat di seluruh tubuh, termasuk sel kanker dan beberapa sel normal. Ada banyak kemoterapi yang digunakan untuk mengobati kanker pankreas, termasuk juga

kemoterapi multiagen (kemoterapi yang digabungkan)

- Terapi berbasis gemcitabine. Gemcitabine digunakan dalam kombinasi dengan terapi sistemik lainnya.
- Terapi berbasis fluoropyrimidine, yaitu 5-fluorouracil (5-FU) digunakan dalam kombinasi dengan terapi sistemik lainnya.

- b. *Targeted therapy*, yaitu terapi yang ditargetkan pada fitur spesifik sel kanker sehingga dapat mengetahui proses pembelahan sel kanker dan pergerakan di dalam tubuh. Obat ini menghentikan aksi molekul yang membantu sel kanker tumbuh dan bertahan hidup. Fusi gen neurotrophin reseptor kinase (NTRK) jarang terjadi pada kanker pankreas. Pada tumor dengan fusi gen NTRK, sepotong gen NTRK dan sepotong gen lain bergabung. Ini mengaktifkan gen NTRK dengan cara yang menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkendali. larotrectinib dan entrectinib adalah targeted therapy yang dapat digunakan untuk menargetkan kanker stadium lanjut atau metastatik dengan fusi gen NTRK-positif.

- c. Imunoterapi, merupakan *targeted therapy* yang dapat meningkatkan aktivitas sistem kekebalan tubuh. Pembrolizumab adalah contoh imunoterapi yang menghambat PD-L1 dan PD-L2 yang dapat digunakan untuk kanker pankreas stadium lanjut untuk tumor MSI-H atau dMMR.

4) Terapi Radiasi

Terapi radiasi menggunakan energi radiasi tinggi dari Sinar-X, foton, elektron, dan sumber lain untuk mengecilkan tumor dan membunuh sel kanker. Terapi radiasi dapat digunakan sebagai perawatan suportif atau perawatan paliatif untuk membantu meringankan rasa sakit atau ketidaknyaman oleh sel kanker. Terapi ini juga diberikan sebelum, selama, atau setelah operasi untuk mengobati dan memperlambat pertumbuhan kanker.

- a. EBRT (*External Beam Radiation Therapy*), yaitu prosedur yang menggunakan mesin di luar tubuh untuk mengarahkan radiasi ke tumor atau area tubuh. Jenis EBRT umum yang dapat digunakan adalah *Three-dimensional conformal radiation therapy* (3D-CRT), *Intensity-modulated radiation therapy* (IMRT), *Stereotactic body radiation therapy* (SBRT), dan *Stereotactic radiosurgery* (SRS).

- b. Terapi paliatif, yaitu terapi radiasi yang bertujuan untuk menghilangkan rasa sakit, pendarahan, nyeri yang resisten terhadap beberapa obat, dan mengurangi gejala akibat obstruksi atau penyumbatan. Terapi ini dapat digunakan untuk mengobati metastasis tulang yang menyebabkan rasa sakit.
- c. Kemoradiasi, yaitu terapi yang menggabungkan dosis rendah kemoterapi dengan terapi radiasi. Jenis kemoradiasi meliputi: Capecitabine dengan terapi radiasi, infus berkelanjutan 5-FU dengan terapi radiasi, dan Gemcitabine dengan terapi radiasi (NCCN, 2021).

Prognosis

Prognosis untuk adenokarsinoma pankreas tetap buruk meskipun terdapat kemajuan dalam terapi kanker. Tingkat kelangsungan hidup 5 tahun hanya sekitar 20%. Prognosis satu tahun setelah didiagnosis buruk pada kasus adenokarsinoma pankreas, 90% pasien meninggal dalam 1 tahun meskipun telah dilakukan pembedahan. Namun, operasi paliatif dapat bermanfaat (Yana & Karen, 2022). Prevalensi *Cancer Stem Cells* (CSCs) mungkin menjadi penyebab prognosis buruk dari kanker pankreas. CSCs merupakan populasi sel kanker yang memiliki karakteristik seperti sel punca sehingga memiliki kemampuan untuk memperbaharui diri dan mengalami tumorigenesis. Ekspresi kanker pankreas penanda sel induk adalah CD133, CD24, CD44, DCLK1, CXCR4, ESA, Oct4, dan ABCB1 dapat menjadi faktor prognostik negatif pada kanker pankreas dan berhubungan dengan perkembangannya yang lebih cepat dan resistensi terhadap pengobatan standar (Rikarni, 2021).

Kesimpulan

Kanker pankreas merupakan suatu keganasan bersifat agresif yang disebabkan adanya mutasi DNA abnormal pada pankreas. Mutasi ini menyebabkan sel pankreas membelah tidak terkendali sehingga terbentuk tumor. Pada stadium awal, gejala klinis yang dialami pasien seringkali tidak spesifik sehingga sering diabaikan baik oleh pasien maupun tenaga kesehatan. Gejala klinis dapat terlihat jelas saat kanker pankreas memasuki stadium lanjut. Faktor risiko yang dapat menyebabkan kanker pankreas dikategorikan menjadi faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor yang dapat dimodifikasi. Interaksi antara kedua faktor ini dapat meningkatkan risiko menderita kanker pankreas. Langkah diagnosis dapat dibagi menjadi dua yaitu pemeriksaan histologi dan laboratorium. Pemeriksaan histologi merupakan pemeriksaan *gold standard* untuk

penyakit ini. Tatalaksana berdasarkan NCCN *Guidelines for Patients Pancreatic Cancer* tahun 2021 antara lain penentuan staging kanker, pembedahan, terapi sistemik, dan radiasi terapi. Prognosis kanker pankreas ini tetap buruk meskipun sudah dilakukan terapi kanker dikarenakan gejala klinis yang jelas baru terlihat saat kanker sudah berada di stadium lanjut. Adapun tingkat kelangsungan hidup pasien kanker pankreas dalam 5 tahun yaitu hanya sekitar 20% saja.

Referensi

- Al, F. N., Hanriko, R., Kesehatan, J. I., & Husada, S. (2019). *Mesothelin Sebagai Biomarker Deteksi Dini Kanker Pankreas*. 10(2), 143-150. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.132>
- Hu, J. X., Lin, Y. Y., Zhao, C. F., Chen, W. B., Liu, Q. C., Li, Q. W., & Gao, F. (2021). Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. *World Journal of Gastroenterology*, 27(27), 4298-4321. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i27.4298>
- Luu, T. T. (2021). Review of Immunohistochemistry Biomarkers in Pancreatic Cancer Diagnosis. *Frontiers in Oncology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.799025>
- McGuigan, A., Kelly, P., Turkington, R. C., Jones, C., Coleman, H. G., & McCain, R. S. (2018). Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World Journal of Gastroenterology*, 24(43), 4846-4861. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>
- NCCN. (2021). *Pancreatic Cancer NCCN Guidelines for Patients*. National Comprehensive Cancer Network Foundation. [NCCN.org/patientguidelines](https://www.nccn.org/patientguidelines)
- Rawla, P., Sunkara, T., & Gaduputi, V. (2019). Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology, and Risk Factors. *World Journal of Oncology*, 10(1), 10-27. <https://doi.org/10.14740/wjon1166>
- Rikarni, R. (2021). Pancreatic Cancer: Pathogenesis, Diagnosis, and Laboratory Tests. *Indonesian Journal Of Clinical Pathology And Medical Laboratory*, 27(3), 333-340. <https://doi.org/10.24293/ijcpml.v27i3.1891>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2022). Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(1), 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
- Tempero, M. A., Malafa, M. P., Al-Hawary, M., Behrman, S. W., Benson, A. B., Cardin, D. B., Chiorean, E. G., Chung, V., Czito, B., Chiaro, M., Del, Dillhoff, M., Donahue, T. R., Dotan, E., Ferrone, C. R., Fountzilias, C., Hardacre, J., Hawkins, W. G., Klute, K., Ko, A. H., ... George, G.

- V. (2021). Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2021. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 19(4), 439–457.
<https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0017>
- Vareedayah, A. A., Alkaade, S., & Taylor, J. R. (2018). Pancreatic Adenocarcinoma. *Missouri Medicine*, 115(3), 230–235.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30228728>
- Yana, P., & Karen, G. (2022). *Pancreatic Cancer*. StatPearls [Internet].
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518996/>
- Zhao, Z., & Liu, W. (2020). Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 19, 153303382096211.
<https://doi.org/10.1177/1533033820962117>