

Tinjauan Pustaka: Kanker Pankreas

Nita Rahmi^{1*}, Haris Hutagaol²

¹Program Studi Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Malikussaleh, Indonesia

²Bagian/SMF Radiologi, RSUD Dr. Pirngadi Kota Medan, Indonesia

Alamat: Jl. H.Meunasah, Utenkot Cunda, Lhokseumawe, Aceh

*Korespondensi penulis: nita.190610022@mhs.unimal.ac.id

Abstract. *Pancreatic cancer is the seventh leading cause of cancer death globally according to Global Cancer Statistics 2020. Pancreatic cancer does not show clear clinical signs in the early stages and is usually diagnosed in the advanced stages with poor response to treatment. The risk is increased in smokers, black race, high-fat diet, alcohol, elderly, presence of infection, diabetes mellitus, and chronic pancreatitis. Histopathology is the gold standard for diagnosing pancreatic cancer. Better knowledge of risk factors, genetics, molecular pathogenesis, symptoms associated with this disease, and laboratory aspects is essential to inform health professionals and the general public for potential preventive and/or early detection measures.*

Keywords: *Chronic Pancreatitis, Histopathology, Pancreatic Cancer.*

Abstrak. Kanker pankreas menjadi penyebab kematian ketujuh terbanyak akibat kanker secara global menurut Global Cancer Statistics tahun 2020. Kanker pankreas tidak menunjukkan tanda-tanda klinis yang jelas pada fase awal dan biasanya didiagnosis pada fase lanjut dengan respon yang buruk terhadap pengobatan. Risiko meningkat pada perokok, ras kulit hitam, diet tinggi lemak, alkohol, lansia, adanya infeksi, diabetes mellitus, dan pankreatitis kronis. Pemeriksaan histopatologi adalah gold standar untuk mendiagnosis kanker pankreas. Pengetahuan yang lebih baik mengenai faktor risiko, genetika, patogenesis molekuler, gejala-gejala yang terkait dengan penyakit ini, dan aspek laboratorium sangat penting untuk menginformasikan kepada para profesional kesehatan dan masyarakat umum sebagai tindakan pencegahan dan/atau deteksi dini yang potensial.

Kata Kunci: Histopatologi, Kanker Pankreas, Pankreatitis Kronis.

1. 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, J. X. & et all, 2021).

Insiden dan kematian kanker pankreas menurut Global Cancer Statistics tahun 2018 masing-masing adalah 458.918 dan 432.242 kasus dimana terjadi 94,2 % kasus kematian dari kasus baru yang muncul. Kanker pankreas tetap menjadi penyebab kematian ketujuh terbanyak akibat kanker secara global menurut Global Cancer Statistics tahun 2020. Berdasarkan American Cancer Society tahun 2021 melaporkan sekitar 60.430 kasus baru dan 48.220 kasus kematian akibat kanker pankreas di Amerika Serikat yang merupakan kanker peringkat ketiga setelah kanker paru-paru dan bronkus (Hu, J. X. & et all, 2021; Rawla, P. et al., 2019).

Kanker pankreas memiliki prognosis yang buruk karena berbagai alasan. Umumnya, pasien menyadari dan didiagnosis ketika kanker telah mencapai stadium lanjut karena sulitnya deteksi dini gejala pada stadium awal (Wahyudi, D. & Pratiwi, S. E., 2021).

2. PEMBAHASAN

Definisi

Kanker pankreas biasanya mengacu pada adenokarsinoma duktal pankreas karena lebih dari 90% tumor pankreas muncul dari epitel duktal. Mengenai karakteristiknya, kanker pankreas memiliki tingkat invasi yang tinggi dan kecenderungan untuk menyusup ke jaringan peri-pankreas. Selain itu, ia memiliki kecenderungan tinggi untuk menunjukkan metastasis nodal (nodus peri-pankreas, lambung, mesenterika, omentum, dan peri porta) dan metastasis hepar, tulang, atau paru (Gkobacan, 2021).

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, J. X. & et all, 2021).

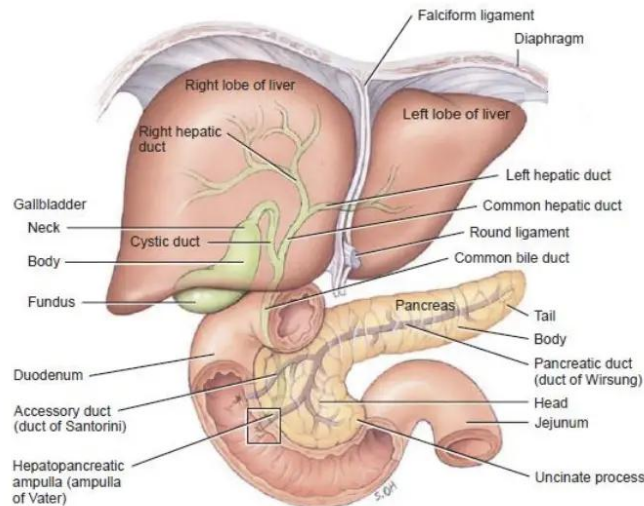
Epidemiologi

Insiden di Amerika Serikat adalah 56.654 kasus baru dan 47.683 kematian pada tahun 2020 (Gkobacan, 2021). Insidennya adalah 6.485 kasus baru dan 16.167 kematian di Asia Tenggara. Jumlah kasus baru kanker pankreas di Indonesia pada tahun 2020 adalah 5.781 kasus, insidensnya 1,5% di antara jenis kanker dan 5.690 kematian, menjadikannya penyebab kematian nomor 11 di Indonesia. Penyebab kematian kesebelas teratas akibat kanker (Gkobacan, 2021).

Kanker pankreas adalah kanker yang paling banyak berasal dari sel epitel duktus (90%) dan sebagian besar sering terjadi sebagai adenokarsinoma (75%). Sampai sekarang, tidak ada tes skrining yang efektif untuk kanker pankreas. Hampir 70% kasus terjadi pada caput pancreas dan itu biasanya menyebabkan obstruksi karena invasi ke duktus biliaris komunis dan duktus pankreas sehingga muncul jaundice.

Anatomi Pankreas

Organ yang dapat mengalami kondisi patologis seperti kanker pada pankreas. Pankreas adalah organ endokrin-eksokrin dengan posisi retroperitoneal dan terdiri dari caput (kepala), corpus (badan), dan cauda (ekor).



Gambar 1. Anatomi Pankreas

Pankreas berbentuk buah pir dan panjangnya sekitar 6-8 inci. Pankreas memiliki ujung yang lebih lebar yang disebut kepala, bagian tengah yang disebut tubuh dan ujung yang meruncing yang disebut ekor. Kepala pankreas berada di sisi kanan tubuh Anda. Letaknya dekat dengan hati dan bagian usus kecil yang disebut 'duodenum'. Ekornya dekat dengan perut di sisi kiri perut. Saluran pankreas adalah saluran yang mengalir melalui pankreas dan mengalirkan cairan pencernaan ke dalam usus kecil. Saluran empedu adalah saluran lain yang mengalirkan empedu dari kantong empedu dan mengalir melalui kepala pankreas yang terhubung dengan saluran pankreas untuk membentuk Ampula Vater.

Faktor Resiko

1) Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi

- Usia

PC biasanya terjadi pada orang dewasa yang lebih tua, dan sangat jarang terjadi pada orang muda di bawah usia 30 tahun yang terkena penyakit ini. Sekitar 90% pasien yang baru didiagnosis berusia di atas 55 tahun, sebagian besar berusia antara 70-80 tahun.

- Jenis kelamin

Insiden PC lebih rendah pada wanita dibandingkan pria secara global. Di negara maju, kesenjangan ini bahkan lebih jelas. Hal ini mungkin karena kadar steroid lebih tinggi pada wanita daripada pria, yang mungkin memiliki efek perlindungan terhadap PC.

- Riwayat penyakit keluarga dan genetik

Pasien dengan faktor risiko keluarga memiliki risiko sembilan kali lebih tinggi terkena kanker pankreas dibandingkan mereka yang tidak memiliki riwayat keluarga; Diabetes: Diabetes adalah faktor risiko yang sudah terbukti untuk kanker pankreas. Kanker pankreas dapat bermanifestasi sebagai diabetes baru. Diperkirakan akan ada kecenderungan yang lebih tinggi pada HbA1c sebagai biomarker potensial baru untuk kanker pankreas di masa depan; Mikrobiota Usus: Sebuah tinjauan sistematis menunjukkan bahwa tingkat yang lebih rendah dari *Neisseria elongate* dan *Streptococcus mitis* dan tingkat yang lebih tinggi dari *Porphyromonas gingivalis* dan *Granulicatella adiacens* dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker pancreas.

2) Faktor yang dapat dimodifikasi

- Merokok

Penelitian menunjukkan bahwa asap rokok dan bahan-bahannya dapat meningkatkan karakteristik sel punca sel pankreas. Karakteristik sel punca memungkinkan sel kanker memperbaharui diri dan berdiferensiasi menjadi jenis sel lain. Mekanisme spesifiknya mungkin melibatkan CHRNA7 yang memediasi transmisi sinyal dan mengaktifkan ekspresi Fos11 melalui jalur ERK1/2, sehingga memungkinkan aktivasi promotor Fos11 dan PAF1.

- Alkohol

Konsumsi alkohol yang berlebihan juga merupakan penyebab utama pankreatitis kronis, yang merupakan faktor risiko kanker pankreas. Oleh karena itu, alkohol dalam kondisi ini merupakan faktor risiko kanker pancreas.

- Pankreatitis Kronis

CP adalah suatu keadaan inflamasi progresif pada pankreas yang menyebabkan fibrosis pankreas dan hilangnya sel-sel pulau. Serangan CP yang sering terjadi dapat menyebabkan perkembangan penyakit, serta insufisiensi eksokrin dan/atau endokrin pankreas, yang pada akhirnya mengarah pada enzim pankreas yang tidak normal. CP juga dapat mengganggu retikulum endoplasma, mitokondria, dan sistem autofagi lisosom sel pankreas dan dapat menyebabkan kerusakan DNA sel, mutasi kromosom, dan aktivasi onkogen.

- Obesitas

World Cancer Research Fund melaporkan adanya hubungan antara kanker pankreas dan peningkatan Indeks Massa Tubuh (BMI). Mengingat kuatnya bukti

yang menghubungkan obesitas dengan kanker pankreas, ada kemungkinan bahwa meningkatnya insiden obesitas merupakan penyebab utama meningkatnya insiden kanker pankreas di negara maju.

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. 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.

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 Neoplasia* (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 lokal 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.

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

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.

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

Diagnosis

- 1) 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 laparoskopi atau open surgery diagnosis.

- 2) Tumor Marker

- Carbohydrate antigen (CA 19-9)

Tumor marker serum yang paling berguna secara klinis untuk kanker pankreas adalah Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9), antigen Lewis (Lea) tersialilasi yang umumnya diproduksi pada penyakit pankreas dan hepatobilier, namun juga meningkat pada banyak kondisi lain.

- Carcinoembryonic antigen (CEA)

Konsentrasi plasma penanda tumor Carcinoembryonic Antigen (CEA) dapat meningkat hingga 50% pasien dengan keganasan pankreas, tetapi konsentrasi ini dapat meningkat pada kanker lain (terutama kolorektal) dan kadang-kadang pada penyakit non-ganas.

Kriteria diagnostik untuk penatalaksanaan mengacu pada penatalaksanaan PC yang ditetapkan oleh Kriteria Asosiasi Kasus Pankreas Jepang: Stadium I, diameter tumor kurang dari atau sama dengan 2 cm, tidak ada invasi pembuluh darah dan metastasis; Stadium II, diameter tumor lebih besar dari 2 cm dan kurang dari 4 cm, infiltrasi sel kanker yang membungkus, tidak ada invasi pembuluh darah, metastasis; Stadium III, diameter tumor lebih besar dari 4 cm, dengan adanya metastasis limfatik di sekitarnya; dan Stadium IV, diameter tumor lebih besar dari 4 cm, dengan bukti adanya metastasis kelenjar getah bening yang jauh.

3) 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.

Tatalaksana

Berdasarkan NCCN *Guidelines for Patiens 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:

- Operasi terbuka atau laparotomi pengangkatan jaringan melalui pembedahan di bawah tulang rusuk sehingga memungkinkan secara langsung melihat dan mengakses tumor di pankreas.
- 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 laparoskopi dengan bantuan robot.

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

- a. 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) (13)

- b. 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.
- c. 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 neurotropin 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 PDL2 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 (13)

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 (18).

3. KESIMPULAN

Kanker pankreas biasanya mengacu pada adenokarsinoma duktal pankreas. Insiden kanker pankreas yang berbeda di antara berbagai negara juga menunjukkan peran penting faktor lingkungan untuk penyakit ini. Faktor risiko dibagi menjadi faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Kanker pankreas jarang menunjukkan tanda atau gejala yang spesifik. Karena gejalanya yang tidak jelas, kanker ini

sering didiagnosis pada stadium lanjut. Nilai prediktif positif CA 19-9 yang rendah menunjukkan bahwa tes ini tidak dapat digunakan dalam skrining. CA 19-9 tidak memiliki sensitivitas atau spesifisitas untuk diagnosis kanker pankreas dini, meskipun telah digunakan secara rutin untuk memantau perkembangan penyakit, kekambuhan, dan/atau respons terapi. Baik CEA maupun CA 19-9 meningkat pada beberapa kanker pankreas. 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.

DAFTAR REFERENSI

- Gkobacan. (2021). *Indonesia. Source Gkobacan 2020*. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. *The Global Cancer Observatory*, 1–2.
- Gkobacan. (2021). *South-Eastern Asia. Source Gkobacan 2020*. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. *The Global Cancer Observatory*, 1–2.
- Gkobacan. (2021). *United States of America. Source Gkobacan 2020*. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. *The Global Cancer Observatory*, 1–3.
- Hu, J. X., et al. (2021). Pancreatic cancer: A review of epidemiology, trend, and risk factors. *World Journal of Gastroenterology*, 27(27), 4298–4321.
- Lahero, D. (2020). Pancreatic cancer. In L. Goldman & A. I. Schafer (Eds.), *Goldman–Cecil Medicine* (pp. 1305–1307). Elsevier.
- Mahayanti, N. K. S., & Sudarsana, I. P. A. (2023). Laporan kasus: Kanker caput pankreas pada pasien dengan infeksi hepatitis B kronis. *Intisari Sains Medis*, 14(1), 159–163.
- 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. <https://www.nccn.org/patientguidelines>
- Nimmakayala, R. K., Seshacharyulu, P., Lakshmanan, I., et al. (2018). Cigarette smoke induces stem cell features of pancreatic cancer cells via PAF1. *Gastroenterology*, 155(3), 892–908.e896. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.041>
- 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.

- Rikarni, R. (2021). Pancreatic cancer: Pathogenesis, diagnosis, and laboratory tests. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*, 27(3), 333–340.
- Sturgeon, A. (2019). Tumor markers. In N. Rifai, A. C. Horvath, & C. A. Wittwer (Eds.), *Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics* (8th ed., pp. 331–358). Elsevier.
- Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2009). *Principles of anatomy and physiology* (12th ed.). Wiley.
- Wahyudi, D., & Pratiwi, S. E. (2021). Incidence of pancreatic cancer cases in Dr. Soedarso Hospital Pontianak. *Indonesian Journal of Cancer*, 15(2), 54–59.
- Yadav, D., & Lowenfels, A. B. (2019). The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 144(6), 1252–1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.01.068>
- Yana, P., & Karen, G. (2022). Pancreatic cancer. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <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/10.1177/1533033820962119>