

Korelasi antara *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* dan Kadar *Carcinoembryonic Antigen* Pra-Pasca Operasi pada Kanker Kolorektal

Correlation between *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* and *Carcinoembryonic Antigen* Level in Pre-Post Surgery of Colorectal Cancer

Michael Iskandar,¹ Michael Tendean,² Billy Salem,² Fredrik G. Langi³

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi - Rumah Sakit Umum Pusat Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia

²Divisi Bedah Digestif Bagian Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi – Rumah Sakit Umum Pusat Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, Indonesia

³Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sam Ratulangi, Manado, Indonesia
E-mail: michaeliskandarc@gmail.com

Received: February 22, 2023; Accepted: August 25, 2023; Published online: August 27, 2023

Abstract: Colorectal cancer is the third most common cancer in Indonesia with a mortality rate at fourth rank. A balance between systemic inflammation and immunity is necessary in the stratification of risk, treatment, and prognosis of various cancers. This study aimed to determine the relationship between *neutrophil-to lymphocyte ratio* (NLR) and *carcinoembryonic antigen* (CEA) in the survival of post-operative colorectal cancer patients. This was a retrospective hospital-based cohort study using the R statistical analysis tool version 4.2.2. The results obtained 88 colorectal cancer patients with histopathologically confirmed. Most were nearly 60 years old, with a relatively balanced proportion of men and women. The median of resected mass size was around 6 cm, 80% of tumors located in the rectum and rectosigmoid, a balanced proportion of stage II and III (44%), moderate differentiation (86%), with decreased NLR post-operation (median of 3,8 to 2,6), and decreased CEA post-operation (median 8,6 to 6,3). In conclusion, there is a positive correlation between NLR and CEA level, however, it is limited until three months post operation. After three months, the correlation is undetected anymore.

Keywords: neutrophil-to-lymphocyte ratio; carcinoembryonic antigen; colorectal cancer; pre and post operation

Abstrak: Kanker kolorektal merupakan keganasan ketiga terbanyak di dunia dengan angka mortalitas urutan ke-empat. Keseimbangan antara peradangan sistemik dan imunitas diperlukan dalam stratifikasi risiko, pengobatan, dan prognosis berbagai jenis keganasan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara *neutrophil-to lymphocyte ratio* (NLR) dan kadar *carcinoembryonic antigen* (CEA) pada kesintasan pasien kanker kolorektal pasca operasi. Jenis penelitian ialah kohort retrospektif berbasis rumah sakit dengan alat analisis statistik R versi 4.2.2. Hasil penelitian mendapatkan 88 pasien terkonfirmasi histopatologik kanker kolon rektal, berusia hampir 60 tahun, proporsi laki-laki dan perempuan relatif berimbang, median ukuran masa yang direseksi sekitar 6 cm, 80% tumor terletak di daerah rektum dan rektosigmoid, stadium II dan III presentasi berimbang (44%), diferensiasi sedang (86%), NLR menurun pada pasca operasi (median 3,8 menjadi 2,6), dan CEA menurun pada pasca operasi (median 8,6 menjadi 6,3). Simpulan penelitian ini ialah terdapat hubungan positif antara *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR) dan kadar *carcinoembryonic antigen* (CEA), tetapi hanya terbatas sampai tiga bulan pasca operasi. Korelasi keduanya tidak terdeteksi lagi setelah tiga bulan pasca operasi.

Kata kunci: *neutrophil-to-lymphocyte ratio*; *carcinoembryonic antigen*: kanker kolon rektal; pre dan pasca operasi

PENDAHULUAN

Kanker merupakan masalah kesehatan masyarakat yang utama di seluruh dunia dan merupakan penyebab kematian nomor dua di dunia.¹ Kanker kolorektal merupakan keganasan ketiga (10%) terbanyak di dunia dan penyebab kematian kedua (9,4%) terbanyak di Amerika Serikat. Menurut data dari GLOBACAN 2020, insidens kanker kolorektal di Indonesia ialah 34.189 (8,4%), dengan angka mortalitas sebesar 18.152 (7,7%), dan kanker kolorektal sekarang menempati urutan ke-empat. Kenaikan tajam ini diakibatkan oleh perubahan pola diet masyarakat Indonesia, baik sebagai konsekuensi peningkatan kernakrnuran serta pergeseran ke arah cara makan orang Barat yang lebih tinggi ke lemak serta rendah serat.²

Secara keseluruhan risiko untuk mendapatkan kanker kolorektal ialah 1 dari 20 orang (5%). Risiko penyakit cenderung lebih sedikit pada perempuan dibandingkan laki-laki. Terdapat banyak faktor lain yang dapat meningkatkan risiko individual untuk terkena kanker kolorektal. Angka kematian kanker kolorektal telah berkurang selama 20 tahun terakhir ini. Hal ini berhubungan dengan meningkatkan deteksi dini dan kemajuan dan penanganan kanker kolorektal.³

Identifikasi indikator prognostik yang memungkinkan untuk stratifikasi risiko yang tepat dari pasien kanker dan pemilihan pengobatan yang tepat, tetap menjadi subjek penelitian intens pada kanker kolorektal. Dewasa ini, kit molekuler telah digunakan untuk memrediksi informasi prognostik pada pasien dengan kanker payudara, namun, penggunaannya terbatas karena biaya tinggi dan ketersediaan regional yang terbatas. Oleh karena itu, evaluasi prognosis pasien menggunakan parameter klinis sederhana, murah, dan mudah ditafsirkan merupakan kebutuhan yang belum terpenuhi.⁴

Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), yang mencerminkan evaluasi komprehensif keseimbangan antara peradangan sistemik dan imunitas, memainkan peran yang diperlukan dalam prediksi prognostik berbagai keganasan. Adanya tambahan informasi dari pemeriksaan sederhana seperti NLR diharapkan dapat membantu untuk pertimbangan keputusan klinis pada pasien kanker.

Sehubungan dengan petanda atau marker yang tidak invasif untuk mendeteksi kanker kolorektal lebih awal, penelitian-penelitian terbaru menjelaskan fungsi dan peran respon inflamasi sistemik dalam meningkatkan peluang metastasis dan progresi tumor melalui inhibisi apoptosis, promosi angiogenesis dan kerusakan DNA.⁵ Dalam beberapa dekade terakhir, pemeriksaan platelet dan hitung jenis leukosit perifer pra terapi (meliputi netrofil, limfosit dan monosit) menjadi fokus penelitian dalam keterkaitannya dengan prognosis berbagai macam jenis kanker. Peningkatan NLR telah terbukti berkaitan dengan hasil pascaterapi yang buruk pada pasien dengan kanker saluran pencernaan.^{6,7} Beberapa penelitian lainnya menunjukkan kenaikan *thrombocyte lymphocyte ratio* (TLR) berhubungan dengan hasil prognosis yang buruk pada karsinoma sel skuamosa esofagus, kanker gaster, dan kanker hati.⁸⁻¹¹

Berdasarkan uraian dalam latar belakang maka peneliti tertarik untuk mengetahui lebih lanjut mengenai hubungan NLR dan kadar *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) pra dan pasca operasi pada pasien kanker kolorektal yaitu evaluasi mengenai hubungan perubahan NLR dan CEA pasca operasi, dan pengaruh NLR dan CEA pada kesintasan pasien kanker kolorektal pasca operasi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif berbasis rumah sakit. Sampel penelitian ialah pasien adenokarsinoma kolorektal yang dirawat serta menjalani operasi tumor di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Prof. Dr. R. D. Kandou, yaitu rumah sakit pusat rujukan di Manado, antara 1 Januari 2020 hingga 31 Juli 2022. Data penelitian diperoleh dari rekam medik pend pasien erita selama masa perawatan untuk operasi tumor dan catatan *follow-up* di Poliklinik Bedah RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou. Informasi yang dikumpulkan mencakup demografi, riwayat penyakit, hasil pemeriksaan klinik, laboratorium, dan radiologi, lama rawat, dan kondisi pasien di akhir masa perawatan pasca operasi tumor. Data hasil laboratorium untuk perhitungan NLR dan perubahannya pasca operasi diambil dari rekam medik pra operasi, dan pemeriksaan *follow-*

up di Poliklinik Bedah pada 2 minggu dan 3 bulan pasca operasi.

Penelitian ini telah mendapat persetujuan Komisi Etik RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. Kriteria inklusi penelitian ini ialah pasien dengan kanker kolorektal di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou yang dirawat antara 1 Januari 2019 hingga 31 Juli 2022 dengan data rekam medis lengkap yang dapat diakses. Kriteria eksklusi ialah pasien yang terbukti mengalami infeksi aktif, penyakit autoimun, gangguan hematologi, sedang menjalani terapi steroid jangka panjang, keganasan lainnya, diabetes melitus, pembedahan lainnya <30 hari, pembedahan *emergency*, pembedahan paliatif, kelainan saluran cerna lainnya (kolitis ulserativa dan penyakit Crohn), dan rekam medik tidak lengkap.

Variabel terikat ialah NLR dan Delta NLR sedangkan variabel bebas utama ialah stadium kanker, CEA, dan delta CEA. Variabel bebas lainnya ialah keganasan kanker kolorektal, usia, jenis kelamin, gula darah sewaktu, *serum glutamic oxaloacetic transaminase* (SGOT), *serum glutamic pyruvate transaminase* (SGPT), ureum, kreatinin, dan albumin.

Evaluasi univariat dilakukan menurut jenis variabel, numerik atau kategori. Tabulasi deskriptif variabel numerik dalam bentuk *mean*, median, dan standar deviasi. Penyajian grafik setiap variabel disesuaikan dengan kebutuhan. Perbedaan karakteristik kelompok diuji secara parametrik atau nonparametrik, tergantung normalitas distribusi. Pengolahan data dan analisis statistik dilakukan dengan software statistik R versi 4.2.2 yang dibantu dengan penggunaan *spreadsheet Microsoft Excel*.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1 memperlihatkan karakteristik pasien yang menjadi sampel penelitian (N=88). Umumnya pasien berusia hampir 60 tahun dengan variasi sekitar 10 tahun. Proporsi laki-laki dan perempuan relatif berimbang. Perihal gambaran klinik tumor, median ukuran masa yang direseksi sekitar 6 cm dengan distribusi tengah 50% pasien antara 4,5 hingga 9 cm. Lebih dari 80% tumor terletak di daerah rektum dan rektosigmoid, dan sisanya di kolon. Sepuluh pasien (11%) berada pada stadium IV, sedangkan pasien yang tumornya di stadium lebih rendah tersebar relatif merata. Diferensiasi tumor mayoritas pasien berada pada derajat II (86%), diikuti oleh diferensiasi derajat III (10%), dan hanya tiga pasien (3%) yang masih derajat I. Sebanyak 26 (30%) pasien mengalami leukositosis dalam dua minggu pasca operasi, namun angka rerata leukosit masih relatif normal. Selain itu, hampir setengah sampel (39 pasien, atau 44%) memiliki kadar trombosit di atas 350 ribu dalam interval waktu tersebut. Empat pasien (5%) tercatat menunjukkan kadar SGPT 64 mg/dL atau lebih tinggi. Hasil operasi menunjukkan reseksi komplis pada seperempat bagian dari para pasien sampel. Terdapat 20 pasien (23%) orang kemudian meninggal selama observasi hingga lewat tiga bulan pasca operasi. Median hari observasi dari ke-88 pasien tercatat sekitar 318 hari dengan distribusi tengah 50% sampel antara 103 dan 470 hari.

Tabel 1. Karakteristik pasien kanker kolorektal dalam penelitian (N = 88)

Karakteristik	n (%)	Mean ± SD	Med (Q1:Q3)
Usia	-	57,6± 9,6	-
Kelamin			
Laki-laki	47(53)	-	-
Perempuan	41(47)	-	-
Ukuran tumor	-	-	6,0 (4,5; 9,0)
Lokasi tumor			
Kolon	16(18)	-	-
Rektum	72(82)	-	-
Stadium tumor			
II	39(44)	-	-
III	39(44)	-	-
IV	10(11)	-	-

Karakteristik	n (%)	Mean ± SD	Med (Q1:Q3)
Diferensiasi			
I	3 (3)	-	-
II	76 (86)	-	-
III	9 (10)	-	-
Hemoglobin	-	11,3± 1,9	-
Leukosit	-	-	8,3 (7,0;10,6)
Trombosit	-	-	328,5 (259,5;442,5)
Eosinofil	-	-	1,0 (0,0; 3,0)
Netrofil	-	-	70,0 (57,8;75,2)
Limfosit	-	-	19,0 (12,8;27,2)
Monosit	-	-	7,09 (6,0;9,0)
Albumin	-	-	3,7 (2,8;4,2)
SGOT	-	-	18,5 (16,0;27,2)
SGPT	-	-	13,5 (10,0;20,0)
GDS	-	-	105,0 (94,0;126,2)
Ureum	-	-	23,0 (16,8;32,5)
Kreatinin	-	-	0,9 (0,7;1,1)
Reseksi komplrit	22 (25)	-	-
Status Akhir			
Hidup	68 (77)	-	-
Meninggal	20 (23)	-	-
Hari observasi	-	-	317,5 (102,5;470,0)

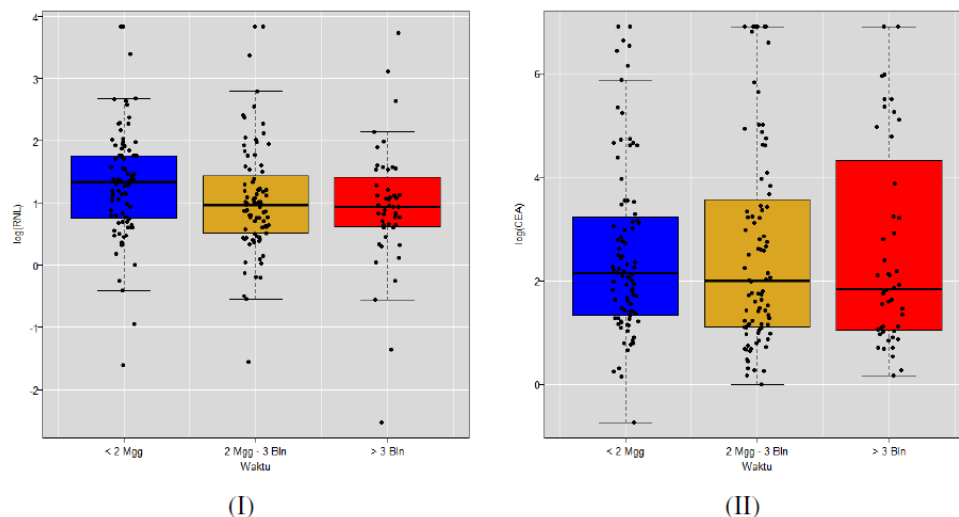
Catatan: SD, standar deviasi; Q1, kuartil I; Q3, kuartil III; IMT, indeks massa tubuh; SGOT, serum glutamic oxaloacetic transaminase; SGPT, serum glutamate- pyruvate transaminase; GDS, gula darah puasa

Tabel 2 menampilkan distribusi univariat dari NLR dan CEA di ketiga waktu pengambilan data. Hasil ini dibantu dengan visualisasinya oleh Gambar 1. Nilai NLR terlihat sedikit turun setelah 2 minggu pasca operasi (median 3,8 menjadi 2,6), tetapi penurunan itu tidak bermakna secara statistik. Perubahan median CEA juga menunjukkan kecenderungan yang sama, di mana hasil pengujian tidak dapat membedakan nilai di ketiga pengukuran. Gambar 1 mengindikasikan bahwa variasi CEA semakin besar dengan berlalunya waktu. Sebagai tambahan penting, Tabel 2 menampilkan pula hasil pengukuran CEA yang dikategorikan berdasarkan patokan angka kekambuhan (CEA>10 ng/mL). Dari pembagian tersebut, proporsi yang kambuh bervariasi dari 43% di pengukuran pertama hingga 38% di pengukuran terakhir.

Tabel 2. Statistik deskriptif NLR dan kadar CEA pada setiap waktu pengukuran (N = 88)

Variabel	n(%)	Mean ± SD	Med (Q1:Q3)
Hingga minggu II pasca operasi			
RNL	-	-	3,8 (2,2; 5,8)
CEA	-	-	8,6 (3,9;24,4)
≤10 ng/mL	50 (57)	-	-
>10 ng/mL	38 (43)	-	-
Minggu II- bulan III pasca operasi			
NLR	-	-	2,6 (1,7;4,1)
CEA	-	-	7,3 (3,0; 33,4)
≤10 ng/mL	49 (56)	-	-
>10 ng/mL	39 (44)	-	-
Setelah Bulan III pasca operasi			
NLR	-	-	2,6 (1,9;4,1)
CEA	-	-	6,3 (2,9; 65,8)
≤10 ng/mL	30 (62)	-	-
>10 ng/mL	18 (38)	-	-

Catatan: SD, standar deviasi; Q1, kuartil I; Q3, kuartil III; NLR, *Neutrophil-to-lymphocyte ratio*; CEA, *carcinoembryonic antigen*



Gambar 1. Perubahan nilai NLR dan kadar CEA

BAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan 177 pasien kanker kolorektal berdasarkan hasil patologi anatomi pada tahun 2020–2022; 88 pasien kanker kolorektal yang memenuhi kriteria inklusi. Perbedaan ini dikarenakan tidak terlampir demografik, riwayat penyakit, hasil pemeriksaan klinik, laboratorium, dan radiologi, lama rawat, dan kondisi pasien di akhir masa perawatan pasca operasi tumor dari pasien sehingga pasien tersebut masuk dalam kriteria eksklusi. Kebanyakan dari pasien kanker kolorektal ini dieksklusi karena tidak dilakukannya pemeriksaan CEA, hitung jenis, dan pemeriksaan histopatologi, serta kontak terhadap keadaan terakhir pasien. Kurangnya pemeriksaan CEA preoperatif ini dikarenakan 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.¹²

Tidak terdapat perbedaan bermakna pada jenis kelamin, yaitu sampel penelitian laki-laki dan perempuan hampir sama banyak (57% dan 43%). Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Candrawati et al¹³ di Yogyakarta yang mendapatkan sebanyak 51% sampel berjenis kelamin laki-laki. Koo dan Leong¹⁴ 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, yang secara statistik juga dipaparkan oleh *American Cancer Society*.¹⁵

Distribusi sampel berdasarkan usia pasien kanker kolorektal yakni lebih dari 50 tahun; umumnya berusia hampir 60 tahun dengan variasi sekitar 10 tahun. Pada penelitian sebelumnya di Manado didapatkan usia rerata 59 tahun.¹² Demikian juga pada penelitian oleh Candrawati et al¹³ di Yogyakarta didapatkan usia rerata 57 tahun. Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Turhan et al¹⁶ di Turki yang mendapatkan usia rerata 68 tahun. *The American Society of Clinical Oncology* menyatakan bahwa risiko menderita kanker kolorektal meningkat sesuai dengan penambahan usia, dapat menyerang remaja dan dewasa muda, namun lebih dari 90% terjadi pada yang berusia di atas 50 tahun.¹⁵

Lokasi tersering pada pasien dengan kanker kolorektal yakni lebih dari 80% tumor terletak di daerah rektum dan rektosigmoid, dan sisanya di kolon. Pada penelitian sebelumnya di Manado didapatkan lokasi terbanyak di daerah rektal (76%).¹² Demikian pula pada penelitian oleh Candrawati et al¹³ di Yogyakarta didapatkan lokasi terbanyak di daerah rektal (65%). Turhan et al¹⁶ di Turki melaporkan lokasi terbanyak di daerah rektal (53%). *American Cancer Society* mengestimasi lokasi karsinoma saluran cerna pada tahun 1998 yang tersering justru pada kolon sedangkan rektum menempati urutan kedua, namun pada tahun 2005 di Amerika dilaporkan

lokasi karsinoma kolorektal tersering ialah rektum.¹⁵ Terjadinya perbedaan ini disebabkan oleh banyak faktor seperti faktor lingkungan, genetik, ras dan etnis, serta kebiasaan.

Pada penelitian ini didapatkan kanker kolorektal dengan derajat diferensiasi terbanyak yakni sedang (87,5%). Pada penelitian Candrawati et al¹³ di Yogyakarta dan Turhan et al¹⁶ di Turki didapatkan diferensiasi terbanyak ialah baik (51,67% dan 48,8%). Derwinger et al¹⁷ melaporkan bahwa diferensiasi terbanyak ialah sedang (77,5%). Diferensiasi tumor merupakan faktor prognostik yang penting. Hal ini berkorelasi secara bermakna dengan keseluruhan tahapan sistem TNM (*Tumor Nodes Metastases*) dan juga dengan masing-masing komponennya. Risiko memiliki metastasis kelenjar getah bening untuk setiap tahap-T juga berkorelasi dengan tingkat tumor.¹⁸

Pada penelitian ini didapatkan 10 pasien (11%) berada pada stadium IV, dan 44 pasien (44,5%) pada stadium II maupun III. Pada penelitian Derwinger et al¹⁷ didapatkan stadium terbanyak yakni stadium III (52%). Zou et al¹⁸ mendapatkan perbandingan yang seimbang pada stadium II (37%) dengan stadium III (38%). Demikian pula dengan penelitian oleh Chen et al¹⁹ didapatkan perbandingan tidak jauh berbeda pada stadium II (37%) dengan stadium III (29%).

Pada penelitian ini didapatkan nilai NLR terlihat sedikit menurun setelah dua minggu pasca operasi (median 3,8 menjadi 2,6), tetapi penurunan itu tidak bermakna secara statistik. Penelitian sebelumnya oleh Chen et al¹⁹ menunjukkan bahwa NLR tinggi cenderung memiliki lebih banyak faktor klinikopatologik yang berhubungan dengan penyakit lanjut, termasuk diferensiasi tumor yang buruk, besar tumor, dan klasifikasi T yang lebih tinggi. Nilai NLR rendah terutama pada pasien dengan TNM stadium II dan III, yang menunjukkan bahwa NLR merupakan faktor prognostik independen yang efektif.

Sebanyak 26 pasien (30%) mengalami leukositosis dalam dua minggu pasca operasi, namun angka rerata leukosit masih relatif normal. Limfopenia ialah pengganti dari imunitas yang diperantarai sel terganggu, sedangkan neutrofilia diakui sebagai respons terhadap peradangan sistematis.^{20,21} Nilai NLR yang meningkat telah dilaporkan sebagai indikator prediktif yang berharga dari berbagai jenis kanker, termasuk kanker epitelial, pankreas, lambung, payudara, dan kolorektal.²² Sebanyak 20 pasien (23%) meninggal selama observasi hingga lewat tiga bulan pasca operasi. Median hari observasi dari ke-88 pasien tercatat sekitar 318 hari dengan distribusi tengah 50% sampel antara 103 dan 470 hari. Pada sebuah meta analisis oleh Tsai et al²² yang terdiri dari dua penelitian menyatakan angka harapan hidup selama 5 tahun dengan OR (1,19-2,35). Chen et al¹⁹ menyatakan angka harapan hidup selama 5 tahun lebih buruk pada stadium II dan III dengan NLR tinggi dibandingkan dengan NLR rendah. Nilai NLR lebih tinggi selalu disertai dengan limfopenia yang disebabkan oleh peradangan sistemik dan menyebabkan pelepasan sejumlah mediator imunologis penghambatan, terutama IL-10 dan transformasi pertumbuhan faktor- β . Mediator imunologi penghambatan ini dapat memberikan efek imunosupresif dengan gangguan fungsi limfosit.

Saat ini pemeriksaan CEA lebih banyak digunakan untuk menilai rekurensi pasca operatif.¹² Sensitifitas yang sangat rendah pada stadium awal tersebut menyebabkan CEA tidak dipakai untuk skrining. Pada penelitian yang dilakukan oleh Budiono et al²³ didapatkan *cut-off point* kadar serum CEA pada kanker kolorektal dengan kecenderungan untuk terjadi rekurensi ialah 10 mg/dL. Pada penelitian ini CEA pasca operatif lebih dari 10 sebanyak 35,41%, berdasarkan usia lebih dari 50 tahun sebanyak 27,08%, berdasarkan jenis kelamin perempuan 31,25%, berdasarkan lokasi tumor di rektum 31,25%, berdasarkan ukuran tumor lebih dari 5 cm 22,91%, berdasarkan tipe tumor adenokarsinoma 31,25%, berdasarkan derajat diferensiasi sedang 31,25%, dan berdasarkan stadium III 14,54%. Nilai CEA di bawah 5 μ g/dl yang merupakan nilai CEA pasca operatif normal terdapat sebanyak 50%, Pada penelitian ini ditemukan pasien dengan kadar CEA yang sangat tinggi yaitu di atas 1000 μ g/dl sebanyak tiga pasien. Kadar CEA di atas 20 μ g/dl menandakan bahwa stadium kanker sudah semakin tinggi sesuai dengan peningkatan CEA.¹² Kemungkinan pasien dengan nilai CEA tinggi (>100 μ g/dl) tersebut berada pada stadium yang lebih tinggi atau sudah mengalami mikro metastasis namun belum terdeteksi oleh pemeriksaan radiologik. Untuk memastikan keadaan ini perlu dilakukan penelitian yang lebih lanjut mengenai mikro metastasis.

Peningkatan preoperatif CEA menunjukkan insidens yang tinggi untuk terjadinya rekurensi.²⁰ 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 kanker di kolon atau rektum, dan ada tidaknya obstruksi.²⁴⁻²⁶ Tingkat CEA yang tinggi setelah operasi perlu dievaluasi lebih lanjut,¹³ sedangkan peningkatan kadar CEA pre operatif merupakan faktor risiko independen untuk prognosis buruk pada stadium III-IV.²⁷

Penambahan biomarker CEA dan NLR pre operatif dapat dilakukan untuk memprediksi angka kekambuhan pada kanker kolon rektal maupun memperkuat biomarker CEA. Perbandingan NLR pre dan pasca operatif perlu dikonfirmasi dengan pemeriksaan fisik untuk dapat menyaring faktor risiko dalam memberikan hasil bias. Selain itu pemeriksaan NLR merupakan pilihan tambahan maupun menjadi pilihan kedua pada fasilitas kesehatan dalam melakukan preventif, terapeutik, maupun kontrol pada kanker kolorektal jika biomarker standar tidak dapat dilakukan.

SIMPULAN

Terdapat hubungan positif antara *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR) dan kadar *Carcinoembryonic Antigen* (CEA), tetapi hanya dalam jangka waktu terbatas sampai tiga bulan pasca operasi, Korelasi keduanya tidak terdeteksi lagi setelah tiga bulan pasca operasi.

Disarankan untuk penelitian lanjutan dengan skala lebih besar dan jangka waktu lebih lama, serta tambahan hubungan terhadap faktor lainnya untuk meningkatkan akurasi hasil penelitian.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan pada studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Miller KD, Nogueira L, Devasia T, Mariotto AB, Yabroff KR, Jemal A, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. [cited 2022 Nov 30]. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2022;72(5):409–36. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/key-statistics.html>
2. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. [cited 2022 Nov 30]. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018;68(4):250–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29846947/>
3. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. [cited 2022 Dec 10]. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2020;70(3):145–64. Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/colorectal-cancer-facts-figures.html>
4. Drukker CA, Bueno-De-Mesquita JM, Retèl VP, van Harten WH, van Tinteren H, Wesseling J, et al. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. [cited 2022 Nov 30]. *Int J Cancer* [Internet]. 2013;133(4):929–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23371464/>
5. McMillan DC. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. [cited 2022 Dec 7]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* [Internet]. 2009;12(3):223–6. Available from: <https://journals.lww.com/co-clinicalnutrition/Fulltext/2009/05000/>
6. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2005;91(3):181–4.
7. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg*. 2010;200(2):197–203.
8. Stamm O, Latscha U, Janecek P, Campana A. Development of a special electrode for continuous subcutaneous pH measurement in the infant scalp. *Am J Obstet Gynecol*. 1976;124(2):193–5.
9. Feng JF, Huang Y, Zhao Q, Chen QX. Clinical significance of preoperative neutrophil lymphocyte ratio versus platelet lymphocyte ratio in patients with small cell carcinoma of the esophagus. The

- Scientific World Journal. 2013;2013:1–7.
10. Lee S, Oh SY, Kim SH, Lee JH, Kim MC, Kim KH, et al. Prognostic significance of neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio in advanced gastric cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. *BMC Cancer*. 2013;13(1):350.
 11. Peng W, Li C, Zhu WJ, Wen TF, Yan LN, Li B, et al. Prognostic value of the platelet to lymphocyte ratio change in liver cancer. *J Surg Res*. 2015;194(2):464–70.
 12. Maradjabessy F, Kalesaran L, Kalitouw F, Sapan H. Hubungan nilai carcinoembryonic antigen dengan kejadian metastasis karsinoma kolorektal di RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado. [cited 2023 Feb 3]. *Jurnal Biomedik*. 2018;10(1):49-54. Available from: <https://ejournal.unsrat.ac.id/v3/index.php/biomedik/article/view/19002>
 13. Candrawati O, Utomo BEBH, Sofi'i I. Correlation of neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio and carcinoembryonic antigen level in colorectal cancer. [cited 2023 Feb 3]. *JKKI*. 2018;9(2):82–8. Available from: <https://journal.uui.ac.id/JKKI/article/view/960314>.
 14. Koo JH, Leong RWL. Sex differences in epidemiological, clinical and pathological characteristics of colorectal cancer. [cited 2023 Feb 4]. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2010;25(1):33–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19874446/>
 15. American Cancer Society Guideline for Colorectal Cancer Screening [Internet]. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/cancer-control/en/booklets-flyers/summary-for-clinicians-acsguidel>
 16. Turhan VB, Ünsal A, Gök HF, Öztürk B, Öztürk D, Simsek GG, et al. Predictive value of preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio in determining the stage of colon tumors. *Cureus* [Internet]. [cited 2023 Feb 3]. 2021;13(9):e18381. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34725625/>
 17. Derwinger K, Kododa K, Bexer-Lindskog E, Taflin H. Tumour differentiation grade is associated with TNM staging and the risk of node metastasis in colorectal cancer. [cited 2023 Feb 5]. *Acta Oncol*. 2010;49(1):57-62. Doi: 10.3109/02841860903334411;49(1):57–62.
 18. Zou ZY, Liu HL, Ning N, Li SY, Du XH, Li R. Clinical significance of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio as prognostic factors for patients with colorectal cancer. [cited 2023 Feb 4]. *Oncol Lett* [Internet]. 2016;11(3):2241. Available from: [/pmc/articles/PMC4774601/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29435077/)
 19. Chen JH, Zhai ET, Yuan YJ, Wu KM, Xu JB, Peng JJ, et al. Systemic immune-inflammation index for predicting prognosis of colorectal cancer. [cited 2023 Feb 5]. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017;23(34):6261–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28974892/>
 20. Yin X, Xiao Y, Li F, Qi S, Yin Z, Gao J. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine*. 2016;95(3):e2544–e2544.
 21. Han F, Shang X, Wan F, Liu Z, Tian W, Wang D, et al. Clinical value of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width in patients with colorectal carcinoma. [cited 2022 Dec 10]. *Oncol Lett* [Internet]. 2018;15(3):3339–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29435077/>
 22. Tsai PL, Su WJ, Leung WH, Lai CT, Liu CK. Neutrophil-lymphocyte ratio and CEA level as prognostic and predictive factors in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. [cited 2023 Feb 5]. *J Cancer Res Ther* [Internet]. 2016;12(2):582–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27461614/>
 23. Budiono BP, Then J, Istiadi H. Perbedaan kadar serum CEA dalam deteksi kanker rektum primer dan rekurensi lokal di RSUP DR Kariadi Semarang periode Januari 2013 – Desember 2014. *Media Medika Muda*. 2018;2(2):127-30.
 24. Herrera MA, Chu TM, Holyoke ED. Carcinoembryonic antigen (CEA) as a prognostic and monitoring test in clinically complete resection of colorectal carcinoma. *Ann Surg* [Internet]. 1976 [cited 2023 Feb 4];183(1):5–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1247300/>
 25. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Holinski-Feder E, Klapdor R, et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. [cited 2022 Dec 8]. *Eur J Cancer* [Internet]. 2007;43(9):1348–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17512720/>
 26. 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. [cited 2023 Feb 4]. *Int Surg* [Internet]. 2015;100(4):617–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25875542/>
27. Chu DZJ, Erickson CA, Russell MP, Thompson C, Lang NP, Broadwater RJ, et al. Prognostic significance of carcinoembryonic antigen in colorectal carcinoma. Serum levels before and after resection and before recurrence. [cited 2023 Feb 4]. *Arch Surg* [Internet]. 1991;126(3):314–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1998473/>
28. Fu M-S, Du M-L, Cai X-Q, Hu Y-X, Zhang W-J, Pan Q-C. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and CEA as the potential prognostic biomarkers for colorectal cancer. [cited 2023 Feb 4]. *Can J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2022;2022:3109165. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35028301/>