

Jurnal Ilmu Dan Teknologi Kesehatan

Vol 7, No 1, September 2019,

ISSN: 2338-9095 (Print)

ISSN: 2338-9109 (online)

Carcinoembryonic Antigen (CEA) dan Neutrofil-to-Limfosit Ratio (NLR) **sebagai Faktor Prediktif Kanker Kolorektal**

Retno Martini Widhyasih, Suci Dwi Rahmadhanti, Rizana Fajrunni'mah

Poltekkes Kemenkes Jakarta III

Email : retnomartiniw@gmail.com

Artikel history

Dikirim, Jul 12th, 2019

Ditinjau, Agust 12th, 2019

Diterima, Sept 5th, 2019

ABSTRACT

Colorectal cancer is a cancer that attacks the colon to the rectum. This cancer is the fourth most cancer in the world, and the second most cancer in western countries, and the third most common cause of cancer that occurs in men and women in 2012 in Indonesia. 72.4% of colorectal cancer patients have increased preoperative CEA levels, and increased NLR has been reported as a valuable predictive indicator of various types of cancer, including colorectal cancer. This study aims to analyze the correlation between CEA examination and NLR in colorectal cancer using secondary data with cross-sectional design. The sample of this study was all colorectal cancer patients in Tarakan Hospital, Central Jakarta, who examined CEA and complete hematology in 2014 - 2018. Based on the results of the study, it could be concluded that there was a correlation between CEA with NLR in colorectal cancer with a value of $p = 0.000$ smaller than $\alpha = 0.05$, and the value of $r = 0.78$, meaning a strong correlation between CEA and NLR in colorectal cancer, so if there is an increase in CEA, it is accompanied by an increase in NLR.

Keywords: *Colorectal Cancer; CEA; NLR*

ABSTRAK

Kanker kolorektal adalah kanker yang menyerang kolon sampai ke rektum. Kanker ini merupakan kanker ke empat terbanyak di seluruh dunia, dan kanker kedua terbanyak di negara-negara barat, serta penyebab tersering ketiga kanker yang terjadi pada pria dan pada wanita pada tahun 2012 di Indonesia. Sebanyak 72.4% pasien kanker kolorektal mengalami peningkatan kadar CEA preoperatif, dan NLR yang meningkat telah dilaporkan sebagai indikator prediktif yang berharga dari berbagai jenis kanker, termasuk kanker kolorektal. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis korelasi antara pemeriksaan CEA dengan NLR pada kanker kolorektal. Penelitian ini menggunakan data sekunder dengan desain *cross*

sectional atau potong lintang, dan teknik pengambilan sampel adalah *Non Probability Sampling* metode *Purposive Sampling*. Populasi penelitian ini adalah seluruh pasien kanker kolorektal di RSUD Tarakan Jakarta Pusat, dan sampel penelitian ini adalah seluruh pasien kanker kolorektal di RSUD Tarakan Jakarta Pusat yang memeriksakan *CEA* dan hematologi lengkap pada tahun 2014 – 2018. Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan terdapat korelasi antara *CEA* dengan *NLR* pada kanker kolorektal dengan nilai $p= 0.000$ lebih kecil dari $\alpha= 0.05$, serta nilai $r= 0.78$, artinya korelasi kuat antara *CEA* dan *NLR* pada kanker kolorektal, jadi jika terdapat peningkatan *CEA*, maka disertai dengan peningkatan *NLR*.

Kata Kunci: *CEA*; *NLR*; Kanker Kolorektal.

PENDAHULUAN

Kanker kolorektal adalah kanker yang menyerang kolon sampai ke rektum. Patofisiologi kanker kolorektal terjadi karena beberapa penyebab, seperti berubahnya sel-sel epitel kolon yang normal secara histopatologi melalui kejadian molekular. Penyebab lain yakni polip adenomatosa yang berkembang menjadi kanker kolorektal karena proses karsinogenesis. Sebagian besar kanker kolorektal berasal dari adenokarsinoma (Winanda, 2013; Kemenkes RI, 2017). Saat ini kanker kolorektal merupakan urutan ke empat terbanyak di seluruh dunia, dan kanker kedua terbanyak di negara-negara Barat (Hadiki, 2013). Di Indonesia kanker kolorektal merupakan penyebab tersering ketiga kanker yang terjadi pada pria (setelah kanker prostat dan paru) dan pada wanita (setelah kanker payudara dan paru) pada tahun 2012 (Winanda, 2013; Permana, F.R dan Budiono, P, 2016).

Deteksi dini pada stadium awal lesi dapat menurunkan morbiditas dan mortalitas keganasan ini. Selain itu, untuk membantu diagnosis diperlukan pemantuan petanda atau marker yang tidak invasif untuk mendeteksi kanker rektum lebih awal. Rekomendasi *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) tahun 2006 menyatakan bahwa *Carcinoembryonic Antigen (CEA)* diperiksa sebelum operasi untuk membantu dalam penentuan stadium atau rencana tindakan juga dalam memonitor respon terapi selama pengobatan aktif. Beberapa faktor yang mempengaruhi kadar *CEA* pada penderita kanker rektal yaitu: stadium tumor, derajat tumor, fungsi hati, letak tumor, obstruksi usus, riwayat merokok dan status ploidi tumor. Konsentrasi *CEA* juga berkorelasi dengan ukuran tumor. Tumor dengan ukuran lebih kecil memiliki konsentrasi *CEA* serum yang normal (Lu, *et al.*, 2017; Buchari, 2018), sebanyak 72.4% pasien kanker kolorektal mengalami peningkatan kadar

CEA preoperatif (Permana, F.R dan Budiono, P, 2016; Asad, U.R dan Saif, M.W, 2016).

Tumor menciptakan peradangan di dalam lingkungan mikro mereka sendiri dan di dalam inang. *Circulating C-Reactive Protein (CRP)* secara independen terkait dengan ketahanan hidup keseluruhan dan spesifik kanker pada kanker kolorektal. Selama perkembangan tumor, sejumlah besar sitokin yang berbeda dan mediator inflamasi lainnya dilepaskan ke dalam lingkungan mikro tumor dan sirkulasi. Sebagai hasil dari interaksi kompleks antara mediator, inang dan tumor, telah diamati bahwa ada peningkatan jumlah neutrofil dan penurunan jumlah limfosit pada beberapa kanker yang berbeda termasuk kanker kolorektal (Celik *et al.*, 2016).

Peningkatan neutrofil memfasilitasi proliferasi tumor, migrasi dan vasculogenesis. Kemudian, limfosit dapat meningkatkan aktivasi sel sitotoksik dan produksi sitokin, yang menghambat proliferasi dan migrasi tumor. Dengan demikian, kadar limfosit yang rendah menghancurkan respon imun antitumor dan menghasilkan prognosis yang lebih buruk. Oleh karena itu, *Neutrofil-to-Limfosit Ratio (NLR)* mencerminkan

keseimbangan antara respon inflamasi pro-tumor dan respon imun antitumor (Han *et al.*, 2017). Selain itu, Walsh *et al.* (2005) adalah yang pertama melaporkan bahwa NLR yang meningkat sebelum operasi berkorelasi dengan kelangsungan hidup dan kanker secara spesifik pada kanker kolorektal. NLR telah digunakan sebagai indikator respon yang terkait dengan peradangan, dan NLR setara dengan jumlah neutrofil dibagi dengan jumlah limfosit (Tsai, *et al.*, 2016; Han *et al.*, 2017). Secara umum, limfopenia adalah pengganti dari imunitas yang diperantarai sel yang terganggu, sedangkan neutrofilia diakui sebagai respons terhadap peradangan sistematis (Yin *et al.*, 2013). NLR yang meningkat telah dilaporkan sebagai indikator prediktif yang berharga dari berbagai jenis kanker, termasuk kanker epitelial, pankreas, kanker lambung, payudara, dan kolorektal (Han *et al.*, 2017; Fauza, D, 2018).

Pada Penelitian Han, *et al.* (2017) pasien kanker kolorektal dengan NLR tinggi ($NLR \geq 2.06$) menunjukkan karakteristik klinis patologis yang terkait dengan kondisi lanjut, termasuk diameter tumor yang lebih besar, diferensiasi tumor yang buruk, infiltrasi tumor yang lebih dalam, dan tingkat CEA dan CA19-9 yang tinggi. Pada penelitian Yin, *et al.* (2013) pada

pasien kanker kolorektal yang belum mendapatkan pengobatan mengungkapkan korelasi yang signifikan antara NLR tinggi dan tingkat CEA yang lebih tinggi. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi korelasi antara Hasil Pemeriksaan CEA dengan NLR pada Kanker Kolorektal.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan desain penelitian *cross-sectional*. Penelitian ini telah disetujui Komisi Etik Penelitian Kesehatan Poltekkes Kemenkes Jakarta III dengan nomor surat etik No. KEPK-PKKJ3/28/II/2019 tertanggal 08 Februari 2019. Populasi penelitian ini adalah seluruh data pasien kanker kolorektal di Rumah Sakit Umum Daerah Tarakan Jakarta Pusat Periode 2014 – 2018. Jumlah sampel dalam penelitian ini berjumlah 31 orang yang diambil dengan teknik *purposive sampling* dari data rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi, kriteria inklusi berupa: semua usia, laki-laki dan/atau perempuan, dan pasien kanker kolorektal yang melakukan pemeriksaan CEA dan hematologi lengkap. Analisis data yang dilakukan, yaitu secara univariat dan bivariat korelasi *spearman*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian yang ditunjukkan pada tabel 1 memperlihatkan pasien kanker kolorektal laki-laki terdapat 58.1% dan perempuan terdapat 41.9%. Hasil penelitian ini juga sejalan dengan teori, yaitu ratio jenis kelamin kesakitan dan kematian pada kanker usus besar lebih banyak diderita oleh laki-laki dari pada wanita. Banyaknya laki-laki penderita kanker usus besar dapat berkaitan dengan riwayat keluarga, gaya hidup (pola makan, kurangnya aktivitas fisik yang memicu kelebihan berat badan) dan status pekerjaan (Munawaroch, Isti R. 2012). Hasil penelitian ini juga sejalan dengan hasil penelitian Buchari (2018). Berdasarkan usia pasien kanker kolorektal terbanyak pada usia 31 – 60 tahun yaitu sebanyak 74.2%, sedangkan usia >60 hanya sebanyak 25.8%. Hasil penelitian ini sejalan dengan teori, yaitu Insiden *carcinoma colorectal* mulai meningkat pada usia 40 tahun, namun dapat muncul di usia lebih muda dengan disertai faktor risiko lain, terutama faktor familial (Hamdi, et al. 2015), sejalan juga dengan hasil penelitian Permana, F.R dan Budiono, P (2016). Tabel 1 dapat dilihat sebagai berikut:

Tabel 1. Distribusi Frekuensi Pasien Kanker Kolorektal Berdasarkan Jenis Kelamin dan Usia

Variabel	Kategori	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Jenis Kelamin	Laki-Laki	18	58.1
	Perempuan	13	41.9
	Jumlah	31	100
Usia	<30	0	0
	31 – 60	23	74.2
	>60	8	25.8
	Jumlah	31	100

Tabel 2. Distribusi Frekuensi Pasien Kanker Kolorektal Berdasarkan Kadar CEA

Kadar CEA	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Normal (<5 ng/mm ³)	12	38.7
Meningkat (≥5 ng/mm ³)	19	61.3
Jumlah	31	100

Tabel 2 memperlihatkan hasil penelitian kadar CEA yang normal sebanyak 38.7%, dan kadar CEA yang meningkat sebanyak 61.3%. Hasil penelitian ini sejalan dengan teori, yaitu *Carcinoembryonic antigen* (CEA) adalah glikoprotein yang terdapat di permukaan sel yang masuk ke dalam peredaran darah dan digunakan sebagai petanda serologis untuk memantau status kanker kolorektal, sel tumor yang bermetastasis sering mengakibatkan peningkatan kadarnya (Raehaan, et al.

2014; Duffy, 2001). Diferensiasi tumor yang lebih baik (*well differentiated*) menghasilkan kadar CEA per gram dari total protein lebih besar daripada diferensiasi yang lebih buruk (*moderately and poorly differentiated*) (Setianingrum, 2014). Hal ini yang menjelaskan mengapa pasien kanker kolorektal dengan stadium lanjut (stadium 3 atau 4) tidak mengalami peningkatan kadar CEA yang berarti (Gunawan, 2016; Buchari, 2018).

Tabel 3. Tabulasi silang hasil pemeriksaan Neutrofil dan Limfosit

Variabel	Limfosit						Jumlah	
	Menurun		Normal		Meningkat		n	%
	n	%	n	%	n	%		
Menurun	0	0	0	0	4	12.9	4	12.9
Normal	0	0	2	6.5	1	3.2	3	9.7
Meningkat	22	71	2	6.5	0	0	24	77.4

Hasil penelitian pada tabel 3 menunjukkan jumlah neutrofil meningkat dan limfosit menurun sebanyak 71%. Hasil penelitian ini sejalan dengan teori, yaitu makrofag berlimpah di lamina propria usus, dan makrofag terkait dengan perkembangan tumor (TAMs). Makrofag tipe I (M1) memproduksi sitokin proinflamasi yang terlibat dalam mekanisme pembunuhan sel-sel patogen dan tumor, seperti *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α), interleukin (IL)-12, dan menciptakan lingkungan oksidatif dengan memproduksi *Nitric Oxide Synthase* yang dapat diinduksi (iNOS) dan spesies oksigen reaktif (ROS). Makrofag tipe I menghasilkan IL-23, yang memicu IL-17. IL-17 selanjutnya menginduksi IL1, IL-6, IL-8, ligan *chemokine* 1 dan produksi TNF- α dalam stroma, epitel dan endotelsel, dan himpunan bagian monosit. Bersama-sama, sitokin proinflamasi ini merekrut neutrofil ke jaringan perifer untuk melakukan fagositosis dan apoptosis. Apoptosis

neutrofil mengurangi sekresi IL23 dan mengurangi produksi IL-17, *Granulocyte Colony Stimulating Factor* (GCSF) dan granulopoiesis. Kondisi peradangan kronis seperti kanker kolorektal, proses ini terganggu. IL-23 terus diproduksi, mempromosikan ekspresi IL-17, serta meningkatkan neutrofil dan monosit dalam jaringan perifer (Candrawati, *et al.*, 2018). Peningkatan kadar neutrofil mengindikasikan bahwa tubuh berada dalam keadaan peradangan non-spesifik yang lebih serius, tingkat limfosit yang berkurang mengindikasikan bahwa tubuh tidak sensitif terhadap respon kekebalan dan perlindungan kekebalan tubuhnya sedang buruk (Amis, 2017). Jumlah neutrofil yang meningkat akan meningkatkan pertumbuhan dan metastasis tumor dengan me-remodelling matriks ekstraseluler, melepaskan spesies oksigen reaktif, dan menekan aktivitas limfosit (Simandjuntak, U.R.D, 2018).

Tabel 4. Distribusi Frekuensi Pasien Kanker Kolorektal Berdasarkan NLR

NLR	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Normal (0.78 – 3.53 sel/mm ³)	12	38.7
Meningkat (>3.53 sel/mm ³)	19	61.3
Jumlah	31	100

Hasil penelitian pada tabel 4 yang menunjukkan peningkatan NLR terdapat 61.3% dan NLR yang normal terdapat 38.7%. Hasil penelitian ini sejalan dengan teori, yaitu NLR yang meningkat telah dilaporkan sebagai indikator prediktif yang

berharga dari berbagai jenis kanker, termasuk kanker epitelial, pankreas, kanker lambung, payudara, dan kolorektal. Penelitian ini juga sejalan dengan penelitian Han, *et al* (2017) dan Pedrazzani, *et al* (2017).

Tabel 5. Hasil korelasi CEA-NLR

Variabel	n	p	r
Kadar CEA	31	0.000	0.780
NLR			

Hasil penelitian berdasarkan perhitungan statistik, uji korelasi *spearman* menunjukkan hasil $P < 0.05$, yaitu terdapat korelasi antara pemeriksaan *Carcinoembryonic Antigen (CEA)* dengan pemeriksaan *Neutrofil-to-Limfosit Ratio (NLR)* pada Kanker Kolorektal dengan kekuatan korelasi 0.78. Dapat disimpulkan bila terdapat peningkatan kadar CEA maka akan disertai peningkatan NLR. Hasil penelitian juga sejalan dengan hasil penelitian yang lain, yaitu pada penelitian Yin, *et al* 2016 mengungkapkan korelasi yang signifikan antara NLR tinggi ($>5\text{ng/mm}^3$) dan tingkat CEA yang lebih tinggi ($>3.53\text{sel/mm}^3$) dan juga penelitian Tsai, *et al* (2016) dan Candrawati, *et al*. (2018).

SIMPULAN

Analisis bivariat menunjukkan hasil $p < 0.05$, yaitu terdapat korelasi antara

pemeriksaan *Carcinoembryonic Antigen (CEA)* dengan pemeriksaan *Neutrofil-to-Limfosit Ratio (NLR)* pada Kanker Kolorektal dengan kekuatan korelasi 0.78. Dapat disimpulkan bila terdapat peningkatan kadar CEA maka akan disertai peningkatan NLR. NLR sebagai faktor prediktif pada kanker kolorektal juga dapat diterapkan pada pelayanan kesehatan sebagai *screening* kanker kolorektal, karena NLR harganya lebih terjangkau dan semua pelayanan kesehatan dapat melakukan pemeriksaan ini, dibandingkan dengan CEA yang harganya mahal dan tidak semua pelayanan kesehatan dapat melakukan pemeriksaan CEA.

DAFTAR RUJUKAN

Asad, U.R.F., & Saif, M. W. 2016. Elevated Level of Serum Carcinoembryonic Antigen (CEA) and Search for a Maligancy. A Case

- Report. *Cureus*. p: 1-3.
- Amis, Musakkir. 2017. Rasio Neutrofil Limfosit Pasien Kanker Paru Di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar Periode Januari – desember 2016. Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Hassanudin. Makassar.
- Buchari, U. B. 2018. Perbedaan Kadar CEA Menurut Derajat Histopatologi Adenokarsinoma Rektum di RSUP Haji Adam Malik Medan. Tesis. Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. Medan
- Candrawati, *et al.* 2018. Correlation of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, Lymphocyte-to-Monocyte Ratio and Carcinoembryonic Antigen level in colorectal cancer. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Indonesia*. Edisi Agustus 2018. Vol 9 No 4: 86 - 87.
- Celik, *et al.* 2016. Analysis of the Relationship between the Levels of Carcinoembryonic Antigen and Lactate Dehydrogenase, and the Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Colorectal Cancer. *Imunochemistry & Immunopathology*. Edisi 2016. Vol: 2 No 1: 2 – 4.
- Duffy, M. J. 2001. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: Is it clinically useful?. *Clinical Chemistry*. Edisi 2001: 624-627.
- Permana, F.R dan Budiono, P. 2016. Hubungan Kadar Carcinoembryonic Antigen (Cea) Dan Albumin Serum Dengan Lokasi Kanker Kolorektal. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*. Edisi Oktober 2016. Vol 5 No 4: 809 - 810.
- Fauza, D. 2018. *Platelet-To-Lymphocyte Ratio (PLR) Pretreatment Dan Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio (NLR) Pretreatment Sebagai Faktor Prognostik Kanker Kolon Pada Pasien Poli Bedah Digestif RSUP H. Adam Malik*. Universitas Sumatera Utara. Medan.
- Gunawan, B. 2016. Perbedaan Efektifitas Capecitabine Dan 5-Flourouracil + Leukovorin Terhadap Kadar Carcinoembriolik Antigen (Cea) Sebagai Kemoterapi Pada Karsinoma Kolorektal Stadium III. Tesis. Pasca Sarjana Universitas Sebelas Maret. Solo.
- Hadiki, H. 2013. Skrining Kanker Kolorektal: Kapan, Bagaimana dan Untuk Siapa?. *Jurnal Ilmu Penyakit Dalam*. Universitas Indonesia. Jakarta. p: 1-2.
- Hamdi, *et al.* 2015. Profil Karsinoma Kolorektal di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Priode Januari 2009 sampai Desember 2011. *Jurnal Kesehatan Andalas*. Edisi 2015. Vol 4 No 2: 400-401.
- Han, F., *et al.* 2017. Clinical value of the preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width in patients with colorectal carcinoma. *Oncology Letters*. Edisi 2018: 3339-3342.
- Imran, H. A. 2012. Peran pemahaman variabel dalam penelitian komunikasi pendekatan kuantitatif. *Insani*, 2(13), 63–71.
- Kemenkes RI. 2017. Kanker Kolorektal. Pedoman Nasional pelayanan Kedokteran. Edisi Juli 2017: 7–21.

- Lu, *Cet al.* 2017. Prognostic evaluation of platelet to lymphocyte ratio in patients with colorectal cancer. *Oncotarget*. Edisi 2017. Vol 8 No 49: 86287-86293.
- Munawaroch, IM. 2012. *Gambaran Profil Penderita Kanker Usus Besar dan Penatalaksanaannya Di Rsup Dr. Moewardi*. Naskah Publikasi. Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Surakarta. Surakarta.
- Pedrazzani, C, *et al.* 2017. Assessment of neutrophil-to- lymphocyte ratio , platelet-to- lymphocyte ratio and platelet count as predictors of long-term outcome after R0 resection for colorectal cancer. *Scientific Reports*. Edisi May 2017: 6-8.
- Raehaan, *et al.* 2014. *Carcinoembryonic Antigen (Cea) di Kanker Kolorektal. Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. Edisi Juli 2014. Vol 20 No 3: 192-196.
- Setianingrum, R. 2014. *Klasifikasi Stadium Kanker Kolorektal Menggunakan Model Recurrent Neural Network*. Skripsi. Universitas Negeri Yogyakarta. Yogyakarta.
- Simandjuntak, U.R.D. 2018. *Rasio Platelet Limfosit (PLR) dan Rasio Neutrofil Limfosit (NLR) Pre Treatment Sebagai Faktor Prognostik Pasien Kanker Rektum Stadium III dan IV di RSUP H. Adam Malik Medan Tahun 2011 - 2013*. Tesis. Universitas Sumatera Utara. Medan.
- Tsai, P.-L, *et al.* 2016. Neutrophil-lymphocyte ratio and CEA level as prognostic and predictive factors in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. Edisi April - Juni 2016. Vol 12 No 2: 582-587.
- Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. 2005. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol*. Edisi 2005. Vol 91:181-184.
- Winanda, W. 2013. *Pola Distribusi Pasien Kanker Kolorektal di Ruang Rawat Inap RSU dr. Soedarso Pontianak Tahun 2007-2011*. Naskah Publikasi. Fakultas Kedokteran Universitas Tanjung Pura. Pontianak.
- Yin, X, *et al.* 2013. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *International Journal of Cancer*. Edisi 2014: 2403-2408.