

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang Penelitian

Kanker kolorektal adalah kanker yang terjadi di kolon atau rektum. Kanker ini dapat disebut kanker kolon atau kanker rektum, tergantung pada awal mula lokasi terjadinya. Keduanya sering digabungkan karena memiliki banyak persamaan gejala (American Cancer Society, 2020). Data dari *World Health Organization* (WHO) menunjukkan bahwa kanker kolorektal menempati urutan kanker ketiga terbanyak dari seluruh kasus kanker di dunia (Berg et al., 2021). Data dari *Global Burden of Cancer* (GLOBOCAN) tahun 2020, insiden kanker kolorektal di Indonesia menempati peringkat kedua pada laki-laki dan peringkat keempat pada wanita di antara jenis kanker lainnya (Sung et al., 2021).

Kanker kolorektal setelah terdiagnosis, pilihan terapi terbaiknya adalah reseksi total pada kanker kolorektal stadium I-III. Sebanyak 30%-50% pasien pasca reseksi mengalami kekambuhan, baik lokal maupun jauh (Ryuk et al., 2014). Penelitian Safari et al., (2021) diperkirakan 60%-80% kekambuhan terjadi dalam 2 tahun pertama pasca reseksi dan 90% dalam 4 tahun pertama pasca reseksi. Penelitian oleh Ryu et al., (2023) mendapatkan bahwa puncak kekambuhan terjadi pada 11 bulan pasca reseksi total, dan kekambuhan yang terjadi menunjukkan variasi pola berdasarkan lokasi tumor, stadium dan faktor risiko lainnya, sehingga pengawasan interval pendek dalam 2 tahun pertama pasca reseksi total direkomendasikan.

Hingga saat ini, faktor prediksi yang diketahui mempengaruhi kekambuhan kanker kolorektal ialah usia, letak tumor, stadium tumor, derajat histopatologi, invasi vaskular dan inflamasi. Penelitian yang dilakukan Bandamiri et al. (2017), menemukan bahwa usia >70 tahun memiliki risiko 1,65 kali untuk mengalami kekambuhan dibandingkan usia <50 tahun (IK 95% 1,09-2,49;  $p = 0,012$ ). Letak tumor pada rektum secara bermakna memiliki risiko 1,53 kali lebih tinggi untuk mengalami kekambuhan dibandingkan kolon (IK 95% 1,05-2,24;  $p = 0,024$ ). Stadium III memiliki risiko kekambuhan 4,3 kali lebih tinggi dibandingkan stadium I (IK 95% 2,25-8,20;  $p < 0,001$ ). Derajat histopatologi *poor differentiated* memiliki risiko kekambuhan 1,83 kali pada stadium III dibandingkan stadium I dan II (IK 95% 1,26-2,65) (Qaderi et al., 2021). Adanya invasi vaskular meningkatkan risiko kekambuhan 2,03 kali dibandingkan yang tidak mengalami invasi vaskular (IK 95% 1,52-3,72;  $< 0,001$ ) (Bandamiri et al., 2017). Peningkatan kadar *high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)* meningkatkan risiko kekambuhan 1,15 kali (IK 95% 1,02-1,30) dibandingkan kadar *hs-CRP* yang lebih rendah (Wesselink et al., 2021).

Inflamasi merupakan bagian dari *hallmarks* kanker. Bukti yang ada menunjukkan bahwa respon inflamasi *host* berperan penting dalam perkembangan kanker (Yasui et al., 2021). Respon inflamasi *host* dapat menekan fungsi anti tumor pada imunitas adaptif dan mengganggu keseimbangan antara sistem imun dan tumor ganas sehingga menyebabkan prognosis yang buruk pada pasien (Fu et al., 2020).

Inflamasi yang tinggi praoperasi berkorelasi dengan risiko kekambuhan yang lebih tinggi bahkan setelah reseksi (Artac et al., 2017). Terdapat beberapa

penanda inflamasi yang telah secara luas diteliti dalam memprediksi prognosis kanker yaitu CRP, *interleukin-6* (IL-6) dan albumin. Kadar CRP praoperasi pada pasien kanker kolorektal stadium lanjut bermakna secara statistik dan konsisten lebih tinggi dibandingkan stadium awal. Penanda inflamasi lain yaitu peningkatan IL-6 pada pasien kanker kolorektal telah dikaitkan dengan stadium dan kekambuhan yang lebih pendek.

Penanda inflamasi yang telah diteliti tersebut tidak rutin diperiksa sebagai bagian praoperasi pasien kanker kolorektal di sebagian besar rumah sakit sehingga diperlukan parameter inflamasi yang rutin diperiksa praoperasi. Parameter hematologi rutin diperiksa praoperasi. Parameter *neutrophil to lymphocyte ratio* (NLR) merupakan parameter turunan dari parameter hematologi netrofil dan limfosit yang didefinisikan sebagai rasio hitung netrofil absolut dibagi hitung limfosit absolut. Parameter NLR praktis dan tersedia secara luas dapat memberikan gambaran status imun seseorang (Naszai et al., 2021).

Menurut Galizia et al., (2015), NLR merupakan salah satu indikator respon inang terhadap tumor dan indikator respon inflamasi sistemik yang telah digunakan untuk memprediksi prognosis pasien kanker kolorektal (Ying et al., 2014). Tingginya inflamasi sistemik pada pasien kanker kolorektal sebelum reseksi total telah dikaitkan dengan risiko lebih tinggi untuk mengalami kekambuhan (Artac et al., 2017).

*Cut-off* NLR praoperasi untuk kekambuhan pasien kanker kolorektal yang sudah diketahui dari penelitian yang ada saat ini bervariasi dari 2-5. Penelitian oleh Cui et al., (2020) dengan *cut-off* NLR praoperasi 2,39 pada pasien kanker

kolorektal stadium I-IV mendapatkan bahwa pasien kanker kolorektal dengan NLR  $\geq 2,39$  meningkatkan risiko 2,78 kali (IK 95% 1,61-4,79;  $p < 0,01$ ) mengalami perkembangan penyakit lebih cepat dibandingkan dengan NLR yang lebih rendah. Penelitian yang dilakukan oleh Kim et al., (2017) menunjukkan bahwa peningkatan NLR dapat memprediksi kesintasan hidup bebas penyakit. Pada pasien kanker kolorektal stadium III dan IV dengan NLR  $\geq 3$  memiliki risiko kekambuhan 1,43 kali dibandingkan NLR  $< 3$  (95% IK: 1,11-1,85;  $p = 0,005$ ). Penelitian oleh Mallappa et al., (2013) dengan 297 subjek kanker kolorektal stadium I-IV dengan *cut-off* NLR praoperasi  $> 5$  meningkatkan risiko 1,81 kali (IK 95% 1,07-37,  $p = 0,028$ ) untuk mengalami kekambuhan dibandingkan subjek dengan NLR  $< 5$ .

Penelitian lain oleh Chiang et al., (2012) dengan populasi pasien kanker kolorektal sebesar 3089 yang terdiri dari stadium I – III, lokasi kanker yaitu kolon dan rektum menggunakan *cut-off* NLR praoperasi  $> 3$  juga mendapatkan hasil yang serupa. Pada kelompok subjek dengan NLR praoperasi  $> 3$  memiliki kesintasan bebas penyakit lebih pendek dibandingkan NLR  $\leq 3$  pada kolon (66,3% vs 78,9%,  $p < 0,001$ ) dibandingkan NLR  $< 3$ . Pada rektum dengan NLR  $> 3$  memiliki kesintasan hidup bebas penyakit lebih pendek dibandingkan NLR  $\leq 3$  (60,5% vs 66,2%;  $p = 0,008$ ).

Saat ini di Indonesia belum ada penelitian tentang NLR sebagai prediktor kekambuhan pada kanker kolorektal dan belum ada *cut-off* NLR untuk memprediksi kekambuhan pada pasien kanker kolorektal pasca reseksi, khususnya di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. *Cut-off* NLR 3 pada penelitian (Chiang et al., 2012) dipilih sebagai acuan karena subjek pada penelitian ini memiliki populasi

subjek yang sama yaitu Asia, dengan stadium kanker kolorektal yaitu stadium I-III dan lokasi kanker yang diteliti yaitu kolon dan rektum.

## **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut:

1. Kekambuhan merupakan tantangan utama pemantauan kanker kolorektal pasca reseksi total. Proporsi kejadian kekambuhan diperkirakan 60%-80% terjadi dalam 2 tahun pertama pasca reseksi dan 90% dalam 4 tahun pertama setelah reseksi sehingga pengawasan interval pendek dalam 2 tahun pertama pasca reseksi total direkomendasikan.
2. Faktor prediksi yang mempengaruhi kekambuhan kanker kolorektal meliputi usia, letak tumor, stadium tumor, derajat histopatologi, invasi vaskular dan inflamasi.
3. Inflamasi dan sistem imun berperan penting dalam tumorigenesis. Parameter inflamasi sistemik NLR dengan *cut-off* 3 berdasarkan penelitian pada kanker kolorektal merupakan faktor prognosis dalam memprediksi kekambuhan, namun penanda inflamasi NLR praoperasi pada kanker kolorektal belum diteliti di RSUP Dr Sardjito Yogyakarta.

## **C. Pertanyaan Penelitian**

Apakah nilai NLR praoperasi  $\geq 3$  dapat memprediksi risiko kekambuhan pada pasien kanker kolorektal di RSUP Dr. Sardjito dalam pemantauan 3 tahun pasca operasi.

## D. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Nama dan Tahun Peneliti	Judul Penelitian	Populasi	Hasil	Perbedaan dengan Penelitian ini
Chiang et al., 2012 Retrospektif	<i>Can neutrophil-to-lymphocyte ratio predict the survival of colorectal cancer patients who have received curative surgery electively</i>	3089 Taiwan	NLR praoperasi >3 merupakan faktor prognostik dalam memprediksi kesintasan hidup bebas penyakit (HR= 1,30; 95% CI: 1,085-1,574, $p < 0,001$ ) pada kanker kolon dibandingkan NLR $\leq 3$ dan pada rektum NLR praoperasi memiliki risiko 1,199 kali (95% CI 1,019-1,411, $p < 0,001$ ) pada evaluasi 5 tahun pasca operasi	Pada penelitian ini menilai NLR praoperasi terhadap luaran kekambuhan evaluasi 3 tahun pasca operasi pada kanker stadium I-III
Cui et al., 2020 Retrospektif	<i>A Persistent High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis in Patients with Colorectal Cancer Undergoing Resection</i>	146 Cina	NLR praoperasi <2,39 dan NLR pasca operasi <2,96 memiliki kesintasan hidup bebas perkembangan penyakit yang lebih lama dibandingkan NLR yang lebih tinggi ( $p < 0,01$ ) Stadium I-IV selama evaluasi 5 tahun	Pada penelitian ini hanya menilai NLR praoperasi saja terhadap kekambuhan penyakit dan tidak menghitung NLR pasca operasi pada stadium I-III, waktu pemantauan 3 tahun pasca operasi

Lanjutan Tabel 1. Keaslian Penelitian

Nama dan Tahun Peneliti	Judul Penelitian	Populasi	Hasil	Perbedaan dengan Penelitian ini
Li et al., 2019 Meta-analisis, <i>systematic review</i>	<i>Prognostic Significance of Elevated Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio for Patients with Colorectal Cancer Undergoing Curative Surgery</i>	16 penelitian yang melibatkan 5897 pasien Cina	NLR yang tinggi ( <i>cut off</i> NLR $\geq 5$ ) berhubungan dengan bebas kekambuhan yang lebih pendek setelah pengobatan ( <i>pooled</i> HR 2,31, 95% CI: 1,68 – 3,17; P <0,001)	Pada penelitian ini menggunakan NLR 3 yang digunakan dari penelitian oleh Chiang, <i>et al.</i> , (2021) untuk memprediksi kekambuhan kanker kolorektal stadium I-III
Galizia et al., 2015 Kohort	<i>Neutrophil to Lymphocyte Ratio is a Strong Predictor of Tumor Recurrence in Early Colon Cancers: A Propensity Score-Matched Analysis</i>	503 Italia	NLR $\leq 2,36$ merupakan faktor prediksi protektif yang bermakna terhadap kesintasan hidup bebas penyakit (HR 0,37; 95% CI 0,21 – 0,74; P = 0,038) pada kanker kolorektal stadium I-III	Pada penelitian ini menilai peran NLR pada semua kanker kolon dan rektal, sedangkan penelitian sebelumnya mengeksklusi kanker rektal karena dapat mengganggu interpretasi hasil
Ying et al., 2014 Kohort	<i>The Prognostic Value of Preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for Predicting Clinical Outcome in Surgical Colorectal Cancer Patients</i>	205 Cina	NLR $\geq 3,12$ berkorelasi bermakna dengan penurunan kesintasan bebas kekambuhan (HR 2,52; 95% CI 1,65 – 3,83; p <0,001), selama evaluasi 5 tahun pada pasien kanker kolorektal stadium I-III	Pada penelitian ini menilai peranan NLR pada kekambuhan dalam pemantauan selama 3 tahun

### **E. Tujuan Penelitian**

Mengevaluasi nilai NLR praoperasi  $\geq 3$  sebagai prediktor risiko kekambuhan pada pasien kanker kolorektal di RSUP Dr. Sardjito selama pemantauan 3 tahun pasca operasi.

### **F. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat antara lain:

1. Manfaat teoritis

Memberikan bukti ilmiah peran NLR praoperasi terhadap kekambuhan kanker kolorektal

2. Manfaat praktis

Memberikan informasi kepada klinisi untuk menggunakan NLR praoperasi sebagai faktor prediktor kekambuhan pasien kanker kolorektal