

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker adalah perkembangan tidak terkendali sel yang mengalami transformasi dan mengalami evolusi.¹ Prevalensi kanker diperkirakan mencapai 20 juta kasus baru pada tahun 2022 dan mengalami peningkatan kasus dari periode sebelumnya. Kanker kolorektal merupakan salah satu jenis kanker yang paling umum ditemukan pada saat ini. Berdasarkan data *Globocan 2020*, kanker kolorektal merupakan kanker terbanyak ketiga di dunia setelah kanker payudara dan kanker paru, dengan total 1.931.590 kasus baru (10% dari total kasus kanker). Kanker kolorektal juga menjadi penyebab kematian kanker kedua di dunia yang menyumbang sekitar 9,4% dari total keseluruhan insidens kanker. Kasus kanker kolorektal pada tahun 2020 dilaporkan sebanyak lebih dari 1,9 juta kasus dan paling sering terjadi di Amerika Utara.²

Kanker kolorektal di Indonesia merupakan salah satu jenis kanker dengan insidens yang tinggi. Berdasarkan data *Globocan 2020*, kanker kolorektal menempati urutan keempat sebagai jenis kanker paling sering terjadi, dengan 34.189 kasus baru (8,6% dari total kasus kanker) pada semua kelompok usia dan jenis kelamin. Kanker kolorektal juga memiliki angka kematian yang signifikan. Tercatat sebanyak 17.786 kematian akibat kanker kolorektal pada tahun yang sama menempatkan sebagai salah satu penyebab utama kematian akibat kanker di Indonesia. Angka kematian akibat kanker kolorektal terus mengalami peningkatan, terutama disebabkan oleh diagnosis yang sering kali terlambat, terjadinya metastasis, dan kekambuhan setelah operasi.³

Kejadian kanker kolorektal berhubungan dengan faktor risiko genetik yang ditandai dengan terjadinya akumulasi progresif penyimpangan genetik dan epigenetik dalam sel. Akumulasi mutasi gen onkogenik secara bertahap menyebabkan terjadinya proliferasi sel epitel kolon otonom secara perlahan dan menghasilkan adenoma usus besar. Proses kanker kolorektal juga dapat melalui mutasi spontan, mutagen lingkungan, dan perubahan epigenetik yang diinduksi oleh Peradangan.^{4,5}

Salah satu aspek yang penting dalam memahami kanker kolorektal adalah *grading* histopatologi yang menunjukkan tingkat diferensiasi sel kanker. *Grading* histopatologi adalah deskripsi tumor berdasarkan tingkat abnormalitas sel kanker dan jaringan yang terlihat di bawah mikroskop. *Grading* histopatologi dapat menentukan sejauh mana sel-sel tumor menyerupai sel normal dalam struktur dan fungsi. *Grading* juga berhubungan dengan agresivitas tumor. Tumor dengan diferensiasi baik (*well differentiated*) cenderung tumbuh lebih lambat dan memiliki prognosis lebih baik dibandingkan dengan tumor diferensiasi buruk (*poorly differentiated*).⁶

Carcinoembryonic antigen (CEA) adalah salah satu *biomarker* yang sering digunakan untuk membantu diagnosis, penentuan stadium, pemantauan terapi, dan deteksi kekambuhan penyakit. *Carcinoembryonic antigen* diproduksi oleh tumor epitel khususnya pada usus besar dan peningkatan kadar dalam darah dapat mencerminkan agresivitas serta risiko metastasis tumor. Kadar CEA yang tinggi sebelum operasi sering kali dikaitkan dengan sifat tumor yang lebih invasif dan agresif serta risiko metastasis yang lebih tinggi. Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara kadar CEA pre operasi dengan *grading* histopatologi. *Carcinoembryonic antigen* yang lebih tinggi cenderung ditemukan pada tumor dengan *grading* diferensiasi buruk.^{7,8} Diferensiasi buruk pada sel kanker lebih rentan terhadap mutasi genetik dibandingkan dengan sel kanker yang berdiferensiasi baik. Mutasi gen ini menyebabkan aktivasi gen CEA sehingga meningkatkan sekresi CEA.⁸ Sebuah studi meta analisis CEA memiliki sensitivitas 71% dan spesifisitas 91% pada ambang batas 5 ng/mL.⁹

Studi prospektif di *King George Hospital* tentang korelasi antara kadar CEA dengan *grading* pada 50 pasien kanker kolorektal mendapatkan bahwa kadar CEA lebih tinggi pada pasien kanker kolorektal berdiferensiasi buruk.¹⁰ Penelitian Leilani Lakemeyer di *University Hospital Ulm*, Jerman menunjukkan hasil yang sama yaitu kadar CEA lebih tinggi pada pasien kanker kolorektal berdiferensiasi buruk.¹¹ Penelitian Wayan Wahyu di RSUP Sanglah Denpasar terhadap 88 pasien kanker kolorektal menunjukkan hasil yang berbeda. Data statistik didapatkan semakin baik *grading* histopatologi tumor kolon, maka semakin tinggi kadar CEA serum yang dihasilkan. *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) memaparkan bahwa pemeriksaan kadar CEA sebelum dilakukan penatalaksanaan dapat membantu dalam penentuan stadium dan sebagai penentu rencana tindakan yang akan dilakukan.¹²

Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) juga dapat menjadi *biomarker* pada kasus kanker kolorektal karena nilai NLR dapat mencerminkan status inflamasi. *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* merupakan *biomarker* yang mencerminkan keseimbangan antara imun bawaan dan imun adaptif yang dapat dihitung melalui jumlah neutrofil terhadap limfosit dalam darah tepi. *Neutrophil-Lymphocyte Ratio* memiliki nilai prognostik yang signifikan dalam berbagai kondisi medis termasuk kanker kolorektal. Peningkatan NLR sering kali menunjukkan adanya respons inflamasi yang lebih tinggi yang dapat berhubungan dengan prognosis buruk pada pasien kanker.¹³

Neutrophil-Lymphocyte Ratio dapat berfungsi sebagai prediktor *grading* histopatologi kanker kolorektal. Beberapa studi menunjukkan bahwa peningkatan NLR berhubungan dengan derajat keganasan yang lebih tinggi, yang berarti bahwa pasien dengan NLR tinggi cenderung memiliki *grading* histopatologi yang lebih buruk. Ini dapat disebabkan neutrofil berperan dalam proses inflamasi dan dapat memengaruhi lingkungan mikro tumor yang dapat mempercepat perkembangan tumor, sedangkan limfosit berkontribusi pada respons imun antitumor.¹⁴

Penelitian yang dilakukan oleh Naszai di *University of Oxford* menemukan terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan nilai NLR dengan *grading* histopatologi pasien kanker kolorektal.¹⁵ Studi literatur yang dilakukan oleh Goldstein di *Thomas Jefferson University, Philadelphia* menunjukkan karakteristik peningkatan nilai NLR terhadap keganasan yang dapat dikaitkan dengan peningkatan *grading* histopatologi kanker kolorektal.¹⁶

Berdasarkan penjelasan yang telah dipaparkan diatas, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian dengan judul “Hubungan kadar *Carcinoembryonic antigen* dan Rasio Neutrofil-Limfosit terhadap *Grading* Histopatologi pada Kanker Kolorektal”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, rumusan masalah yang muncul dalam penelitian ini: Bagaimana hubungan kadar CEA dan NLR terhadap *grading* histopatologi pada kanker kolorektal?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan CEA dan NLR terhadap *grading* histopatologi pada pasien kanker kolorektal.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui sebaran kadar CEA pada pada pasien kanker kolorektal.
2. Mengetahui sebaran nilai NLR pada pasien kanker kolorektal.
3. Mengetahui sebaran *grading* histopatologi pada pasien kanker kolorektal.
4. Mengetahui hubungan CEA dengan *grading* histopatologi pada pasien kanker kolorektal
5. Mengetahui hubungan NLR dengan *grading* histopatologi pada pasien kanker kolorektal

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Peneliti

Peneliti dapat menambah wawasan dan memberikan pengalaman kepada peneliti untuk menerapkan dan memperluas ilmu tentang teori yang telah diterima diperguruan. Selain itu, penelitian ini juga dapat menambah wawasan peneliti mengenai hubungan CEA dan NLR terhadap *grading* histopatologi pada kanker kolorektal.

1.4.2 Manfaat Bagi Klinisi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu mengetahui hubungan *biomarker* CEA dan NLR terhadap *grading* histopatologi pada kejadian kanker kolorektal, sehingga dapat menjadi alat prediksi awal untuk mengevaluasi agresivitas sel kanker secara non-invasif, memprediksi karakteristik histopatologi untuk menyusun strategi pengobatan yang lebih tepat, dan dapat lebih akurat dalam memprediksi prognosis pasien berdasarkan hasil *biomarker* tersebut.

1.4.3 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah terkait dengan hubungan CEA dan NLR terhadap *grading* histopatologi pada kejadian kanker kolorektal.

