PENANDA PROGNOSTIK RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH – COEFFICIENT VARIATION (RDW-CV) DAN CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA) TERHADAP KANKER KOLOREKTAL DI MAKASSAR

PROGNOSTIC MARKERS OF RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH – COEFFICIENT VARIATION (RDW-CV) AND CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA) IN COLORECTAL CANCER IN MAKASSAR

NUR RAMADHIANY LIHAWA

C 045 191010

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)

PROGRAM STUDI ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

PENANDA PROGNOSTIK RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH – COEFFICIENT VARIATION (RDW-CV) DAN CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA) TERHADAP KANKER KOLOREKTAL DI MAKASSAR

PROGNOSTIC MARKERS OF RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH – COEFFICIENT VARIATION (RDW-CV) AND CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA) IN COLORECTAL CANCER IN MAKASSAR

NUR RAMADHIANY LIHAWA

C 045 191010

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)

PROGRAM STUDI ILMU BEDAH

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

PENANDA PROGNOSTIK RED BLOOD CELL DISTRIBUTION WIDTH – COEFFICIENT VARIATION (RDW-CV) DAN CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN (CEA) TERHADAP KANKER KOLOREKTAL DI MAKASSAR

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar spesialis
Program Studi Ilmu Bedah

Disusun dan diajukan oleh

NUR RAMADHIANY LIHAWA
C 045 191010

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (SP-1)
PROGRAM STUDI ILMU BEDAH
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

Penanda Prognostik *Red Blood Cell Distribution Width – Coefficient Variation* (RDW-CV) dan *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) terhadap Kanker Kolorektal di Makassar

Disusun dan diajukan oleh :

NUR RAMADHIANY LIHAWA

Nomor Pokok : C045191010

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang
dibentuk dalam rangka penyelesaian Studi
Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 5 Februari 2024

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui :

Pembimbing Utama	Pembimbing Pendamping
dr. Mappincara, Sp.B, Subsp. BD(K)	**dr. Erwin Syarifuddin, Sp.B, Subsp. BD(K)**
NIP. 19620823 2018015 001	NIP. 19821206 2021015 001

Ketua Program Studi	Dekan Fakultas Kedokteran
Dr. dr. Sachraswaty R. Laidding, Sp.B Sp.BP-RE (K)	**Prof. Dr. Dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK**
NIP. 19760112 200604 2 001	NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS
DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis yang berjudul "Penanda Prognostik *Red Blood Cell Distribution Width – Coefficient Variation* (RDW-CV) dan *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) terhadap Kanker Kolorektal di Makassar" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing dr. Mappincara, Sp.B, Subsp.BD(K) sebagai pembimbing utama, dr. Erwin Syarifuddin, Sp.B, Subsp.BD(K) sebagai pembimbing pendamping dan dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK(K) sebagai pembimbing statistik. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam daftar pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya beruba tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 20 November 2024

Nur Ramadhiany Lihawa

C 045191010

PRAKATA

Dengan memanjatkan puji syukur kehadirat Allah Azza Wa Jalla, atas segala berkat, karunia dan lindungan-Nya, sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini sebagaimana mestinya. Penulisan tesis ini merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan Spesialis pada Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Saya menyadari bahwa penulisan tesis ini masih jauh dari kesempurnaan baik isi maupun bahasanya, sehingga kritik dan saran yang membangun sangat saya harapkan demi perbaikan selanjutnya. Dalam kesempatan ini penulis dengan tulus menyampaikan terima kasih kepada dr. Mappincara, Sp.B, Subsp.BD(K) sebagai pembimbing utama, dr. Erwin Syarifuddin, Sp.B, Subsp.BD(K) sebagai pembimbing pendamping dan Prof. dr. Firdaus Hamid, Ph.D, Sp.MK(K) sebagai pembimbing statistik atas segala bantuan dan bimbingan yang telah diberikan mulai dari pengembangan minat terhadap permasalahan penelitian ini, pelaksanaan sampai dengan penulisan tesis ini.

Penulis juga menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

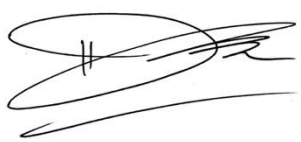
1. Ketua Departemen Program Studi Ilmu Bedah Prof. Dr. dr. Prihantono, Sp.B, Subsp. Onk (K), Mkes dan Ketua Program Studi Ilmu Bedah Dr. dr. Sachraswaty R. Laidding, Sp,B Sp.BP-RE (K) atas seluruh arahan dan bimbingan yang diberikan kepada penulis selama pendidikan.
2. Seluruh guru-guru penulis di Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
3. Orang tua penulis Bapak dr. Junus Lihawa, Sp.B dan Ibu Ramlin Tahir dan saudara penulis dr. Nur Sabriany Lihawa, dr. Nur Fitriany

Lihawa, Muhammad Arasy Akbar Lihawa atas seluruh pengertian, perhatian dan dukungan yang diberikan kepada penulis selama menjalani pendidikan.

4. Anak-anak penulis, Umar Abdillah Harun dan Thalhah Abdurrahman Harun atas seluruh pengertian dan kesabaran yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.
5. Teman sejawat rekan PPDS Ilmu Bedah khususnya angkatan Juli 2019 atas kebersamaan, kerja sama dan bantuannya selama masa pendidikan.
6. Sahabat-sahabat penulis The White Coats, drg, Ulfa Hardiati Bahar, dr. Indri Rahim, Sp.An, dr. Dewy Ratih, Sp.A, Arfiani Rizki Paramata, atas dukungan yang diberikan kepada penulis selama pendidikan.
7. Staff administrasi Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas seluruh bantuan yang memudahkan penulis selama pendidikan.
8. Seluruh paramedis, pegawai dan tenaga kerja di dalam lingkup RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo atas bantuan yang diberikan kepada penulis selama pendidikan.
9. Semua pihak yang namanya tidak tercantum dan telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan tesis ini.

Semoga tesis ini memberikan manfaat dalam perkembangan ilmu pengetahuan pada umumnya serta ilmu bedah pada khususnya di masa yang akan datang.

Penulis



Nur Ramadhiany Lihawa

Penanda Prognostik *Red Blood Cell Distribution Width – Coefficient Variation* (RDW-CV) dan *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) terhadap Kanker Kolorektal di Makassar

Nur Ramadhiany Lihawa, Mappincara, Erwin Syarifuddin, Firdaus Hamid

ABSTRAK

Latar Belakang : Penelitian ini mengkaji potensi prognostik dari *Red Blood Cell Distribution Width - Coefficient Variation (RDW-CV)* dan *Carcinoembryonic Antigen (CEA)* pada pasien kanker kolorektal (KKR) yang dirawat di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

Metode : Analisis retrospektif cross-sectional dilakukan menggunakan data dari 82 pasien yang didiagnosis dengan KKR antara tahun 2018 hingga 2022. Tujuan utama penelitian ini adalah untuk menilai hubungan antara nilai RDW-CV dan CEA dengan stadium kanker serta kejadian metastasis.
Hasil penelitian : hasil penelitian menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara kadar CEA yang meningkat dengan stadium kanker lanjut ($p = 0,002$) dan kejadian metastasis ($p < 0,001$). Pasien dengan kadar CEA yang lebih tinggi cenderung memiliki penyakit pada stadium lanjut, sehingga menegaskan peran CEA sebagai biomarker prognostik yang kuat. Sebaliknya, RDW-CV tidak menunjukkan hubungan statistik yang bermakna dengan stadium kanker maupun metastasis. Usia juga menjadi faktor penting, di mana pasien yang lebih muda (40–59 tahun) memiliki kecenderungan lebih tinggi untuk mengalami metastasis, dan stadium lanjut paling banyak ditemukan pada kelompok usia 50–59 tahun. Kapabilitas prediktif CEA divalidasi lebih lanjut melalui analisis *Receiver Operating Characteristic (ROC)*, yang menunjukkan *Area Under the Curve (AUC)* sebesar 70,6% untuk prediksi metastasis, dengan sensitivitas 59,2% dan spesifisitas 78,8%. RDW-CV, bagaimanapun, terbukti kurang efektif sebagai alat prognostik.
Kesimpulan : temuan ini menyoroti CEA sebagai penanda penting untuk prognosis KKR, terutama dalam mengidentifikasi pasien berisiko tinggi dan memandu intervensi dini. Penelitian lanjutan direkomendasikan untuk memvalidasi dan menyempurnakan temuan ini.

Kata kunci : Kanker Kolorektal (KKR), *Red Blood Cell Distribution Width - Coefficient Variation* (RDW-CV), *Carcinoembryonic Antigen* (CEA).

Prognostic Markers of Red Blood Cell Distribution Width – Coefficient Variation (RDW-CV) and Carcinoembryonic Antigen (CEA) in Colorectal Cancer in Makassar

Nur Ramadhiany Lihawa, Mappincara, Erwin Syarifuddin, Firdaus Hamid

ABSTRACT

Introduction : this study investigates the prognostic potential of Red Blood Cell Distribution Width - Coefficient Variation (RDW-CV) and Carcinoembryonic Antigen (CEA) in colorectal cancer (CRC) patients treated at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar.

Method : a retrospective cross-sectional analysis was conducted using data from 82 patients diagnosed with CRC between 2018 and 2022. Key objectives included assessing the relationship between RDW-CV and CEA levels with cancer stages and metastasis.

Findings : the findings demonstrate a significant association between elevated CEA levels and advanced cancer stages ($p = 0.002$) as well as metastatic occurrences ($p < 0.001$). Patients with higher CEA levels were more likely to present with advanced disease, underscoring its role as a robust prognostic biomarker. Conversely, RDW-CV did not show a statistically meaningful correlation with either cancer stage or metastasis. Age also emerged as a relevant factor, with younger patients (40–59 years) showing a higher likelihood of metastasis and advanced stages being most prevalent among those aged 50–59 years. CEA's predictive capacity was further validated through Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis, showing an Area Under the Curve (AUC) of 70.6% for metastasis prediction, with a sensitivity of 59.2% and specificity of 78.8%. RDW-CV, however, proved less effective as a prognostic tool.

Conclusion : these findings highlight CEA as a critical marker for CRC prognosis, particularly for identifying high-risk patients and guiding early intervention strategies. Further studies are recommended to enhance understanding and clinical utility.

Keywords : Colorectal Cancer (CRC), Red Blood Cell Distribution Width - Coefficient Variation (RDW-CV), Carcinoembryonic Antigen (CEA).

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL i
LEMBAR PENGESAHAN TESIS iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS iv
PRAKATA v
DAFTAR ISI ix
DAFTAR TABEL xi
DAFTAR GAMBAR xii
DAFTAR LAMPIRAN xiii
BAB I : PENDAHULUAN 1
I.1. Latar Belakang Masalah 1
I.2. Rumusan Masalah 2
I.3. Tujuan Penelitian 3
I.4. Manfaat Penelitian 3
BAB II : TINJAUAN PUSTAKA 5
II.1. Kanker kolorektal 5
II.1.1. Definisi 5
II.1.2. Epidemiologi 5
II.1.3. Faktor Resiko 6
II.1.4. Patogenesis 11
II.1.5. Manifestasi Klinis 14
II.1.6. Diagnosis 14
II.1.7. Stadium dan Histopatologi 15
II.1.8. Tatalaksana terapi 20
II.1.9. Prognosis 24
II.2. *Carcinoembryonic Antigen* (*CEA*) 25
II.3. *Red Blood Cell Distribution Width* (*RDW*) 27
BAB III : KERANGKA PENELITIAN 33
III.1. Kerangka Teoritis 33
III.2. Kerangka Konsep 34

III.3. Hipotesis Penelitian …… 34
BAB IV : METODE PENELITIAN ……..…… 35
IV.1. Rancangan Penelitian ……..…… 35
IV.2. Lokasi dan Waktu Penelitian ……....…….. 35
IV.3. Populasi dan Teknik Sampel ……..…… 35
IV.4. Kriteria Inklusi dan Eksklusi …….. 37
IV.5. Definisi Operasional ……... 37
IV.6. Cara Pengambilan Data dan Metode Pemeriksaan ……. 38
IV.7. Etika Penelitian…….……... 39
IV.8. Alur Penelitian……. 39
IV.9. Analisis Data ……..……. 39
BAB V : HASIL PENELITIAN DAN DISKUSI….…… 41
V.1 Hasil Penelitian …… 41
V.2 Diskusi……..…….. 48
BAB VI : KESIMPULAN DAN SARAN….……..…… 52
VI.1 Kesimpulan …….. 52
VI.2 Saran……..……. ……...…….. 52
DAFTAR PUSTAKA ……..……..……... 53

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Karsinoma kolorektal local ……..…..……... 16
Tabel 2.2 Karsinoma kolorektal metastase ……..…… 16
Tabel 2.3 Sistem staging TNM kanker kolorektal …….. 18
Tabel 2.4 Rangkuman penatalaksanaan kanker kolon ...…..…… 21
Tabel 2.5 Rangkuman penatalaksanaan kanker rectum ...……..…….. 22
Tabel 4.1 Karakteristik pasien kanker kolorektal…….. 42
Tabel 4.2 Hubungan antara parameter dengan kejadian metastasis 44
Tabel 4.3 Rasio kemungkinan kejadian metastasis …… 45
Tabel 4.4 Rasio kemungkinan stadium kanker kolorektal ……..... 46

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Perubahan morfologis dan molekuler dalam urutan adenoma-karsinoma ……..…… 12
Gambar 2.2 Morfologi dan perubahan molekuler dalam jalur mismatch repair karsinogenesis colon …… 13
Gambar 2.3 Kanker kolorektal stadium 0, stadium I, stadium II, dan stadium III …….. 19
Gambar 2.4 Kanker kolorektal stadium IV ……..…… 20
Gambar 2.5 A: Contoh normal RDW 13.5% pada pasien normal CBC, B: Contoh peningkatan RDW 28.8% pada pasien defisiensi besi setelah pemberian suplemen …….…… 29
Gambar 2.6 Hubungan antara anisositosis dan RDW ……..…….. 29
Gambar 4.1 Kriteria objektif antara nilai RDW dan stadium.…… 43
Gambar 4.2 Kriteria objektif antara nilai CEA dan stadium.…… 43
Gambar 4.3 Analisis ROC nilai CEA terhadap kejadian metastasis……. 47
Gambar 4.4 Analisis ROC nilai CEA terhadap kejadian metastasis……. 48

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 : Rekomendasi Persetujuan Etik 59
Lampiran 2 : Biodata Penulis 60

BAB I
PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang Masalah

Kanker kolorektal (KKR) adalah keganasan yang berasal dari jaringan usus besar, terdiri dari kolon (bagian terpanjang dari usus besar) dan / atau rektum (bagian kecil terakhir dari usus besar sebelum anus). Menurut *American Cancer Society*, KKR adalah kanker ketiga terbanyak dan merupakan kanker penyebab kematian ketiga terbanyak pada pria dan wanita di Amerika Serikat. Berdasarkan survei *Global Burden of Cancer Study* (GLOBOCAN) 2018, insiden KKR di seluruh dunia menempati urutan ketiga dengan keseluruhan diagnosis kanker dan menduduki peringkat kedua sebagai penyebab kematian karena kanker (881.000 kematian di tahun 2018). Di Indonesia pada tahun 2018, kanker kolorektal menduduki posisi keempat dengan jumlah kasus 30.017 (8,6% dari total seluruh kasus kanker di Indonesia) jumlah kasus 1.849.518 yaitu 10,2%. Tingginya angka kejadian KKR di dunia diikuti dengan angka kematiannya yang juga tinggi dengan penyebab utamanya adalah kekambuhan.[1-3]

Usus dan rektum bersama-sama membentuk bagian dari sistem pencernaan tubuh. Usus besar bagaikan tabung besar (kira-kira panjangnya lima kaki) yang berfungsi untuk mengumpulkan, menyimpan dan mengolah makanan. Sisa-sisa makanan akan masuk ke dalam rektum. Tumor yang dapat berkembang dalam dinding usus besar / rektum disebut polip. Polip ini dapat menjadi ganas (kanker) / jinak. Polip jinak dapat berkembang menjadi polip adenomatosa dari waktu ke waktu. Bahkan, sekitar 85% dari semua kasus KKR berkembang dari polip adenomatosa. KKR sering ditemukan setelah gejala penyakit muncul, tapi kebanyakan orang gejala penyakitnya tidak muncul. Inilah sebabnya mengapa penting untuk dilakukan skrining. Tes skrining sangat berguna untuk mengetahui KKR secara dini sehingga bisa

diberikan penanganan yang cepat dan tepat. Tes skrining ini meliputi penanda tumor, *fecal occult blood test* (FOBT), *fecal DNA test*, kolonoskopi dan CT scan *colonography*.[4, 5]

Beberapa tes skrining telah lama diterapkan dalam mengidentifikasi KKR, namun masih memiliki keterbatasan seperti sensitivitas dan spesifitas yang rendah, serta biaya yang mahal. Salah satu skrining yang masih sering digunakan adalah penanda tumor *Carcinoembryonic antigen* (CEA). CEA adalah glikoprotein yang terdapat di permukaan sel yang masuk ke dalam peredaran darah dan digunakan sebagai petanda serologis untuk memantau status KKR, mendeteksi kekambuhan dini dan penyebaran ke hati.[6, 7]

Oleh karena itu, selama beberapa dekade terakhir dikembangkan penelitian mengenai biomarker yang sederhana, murah dan tersedia dalam menentukan diagnosis dan prognosis KKR, yaitu RDW (*Red Blood Cell Distribution Width*). RDW adalah salah satu parameter laboratorium rutin yang dilaporkan dalam pemeriksaan darah lengkap, dan ini menunjukkan heterogenitas ukuran sel darah merah yang bersirkulasi. Menurut beberapa penelitian RDW dapat menjadi penanda prognostik beberapa tumor seperti *renal cell carcinoma*, kanker esofagus, kanker lambung, kanker kolorektal, kanker paru-paru, kanker ovarium dan kanker payudara. Selain itu beberapa penelitian juga melaporkan bahwa RDW dapat menjadi penanda diagnostik dalam membedakan tumor ganas dan jinak.[7, 8]

Dengan penelitian ini, peneliti ingin lebih memahami hubungan RDW-CV dan CEA terhadap stadium kanker kolorektal di Makassar.

I.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut :

Apakah *red blood cell distribution width – coefficient variation* (RDW - CV) dan *carcinoembryonic antigen* (CEA) dapat digunakan sebagai penanda prognostik terhadap kanker kolorektal di Makassar ?

I.3. Tujuan Penelitian

I.3.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui nilai prognostik RDW-CV dan CEA terhadap kanker kolorektal di Makassar.

I.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui hubungan antara usia, nilai RDW-CV dan CEA terhadap stadium kanker kolorektal di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar
2. Mengetahui hubungan antara usia, nilai RDW-CV dan CEA terhadap metastasis kanker kolorektal di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar
3. Mengetahui nilai prognostik RDW-CV dan CEA terhadap stadium dan metastasis kanker kolorektal di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

I.4. Manfaat Penelitian

I.4.1. Manfaat Bagi Pengetahuan

Sebagai informasi ilmiah atau bukti empiris tentang nilai RDW - CV dan CEA dan hubungannya terhadap kanker kolorektal.

I.4.2. Manfaat Bagi Klinisi

1. Sebagai data dasar pertimbangan dalam upaya pengelolaan kanker kolorektal yang dapat dilakukan di semua rumah sakit, terutama yang belum mempunyai pemeriksaan tumor marker yang memadai.
2. Meningkatkan kewaspadaan dan pemantauan pada pasien kanker kolorektal dengan peningkatan nilai RDW-CV dan CEA

sehingga pengelolaan kanker kolorektal di masa yang akan datang akan lebih baik dan tepat guna.

3. Memberikan data empirik penggunaan RDW-CV dan CEA sebagai penanda prognostik baru untuk memprediksi kejadian dan metastasis pada pasien dengan kanker kolorektal

BAB II
TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Kanker kolorektal

II.1.1. Definisi

Menurut WHO, kanker merupakan penyakit yang ditandai oleh adanya pertumbuhan sel yang abnormal di luar batas biasanya dan bisa menyerang bagian tubuh yang berdekatan atau menyebar ke organ lain. Kanker kolorektal (KKR) merupakan tumor ganas yang ditemukan di kolon dan rektum. Kolon dan rektum adalah bagian dari usus besar pada sistem pencernaan yang disebut juga traktus gastrointestinal. Kolon berada di bagian proksimal usus besar dan rektum di bagian distal sekitar 12-15 cm.[9, 10]

II.1.2. Epidemiologi

KKR menempati urutan ke-3 sebagai kanker yang paling banyak terjadi di seluruh dunia. KKR merupakan kanker ketiga tersering yang diderita oleh laki-laki dan kanker kedua tersering yang dialami oleh perempuan. Sepanjang tahun 2020, diperkirakan ada sekitar 1,9 juta kasus KKR yang terjadi di seluruh dunia.[11]

KKR lebih sering terjadi pada pria daripada wanita dan 3-4 kali lebih sering terjadi di negara maju daripada di negara berkembang. Tingkat kejadian berdasarkan standar usia (per dunia) per 100.000 KKR pada kedua jenis kelamin adalah 19,7, pada laki-laki adalah 23,6 dan pada perempuan adalah 16,3. Tingkat kematian berstandarkan usia adalah 12,8 / 100.000 di antara laki-laki di negara dengan *Human Development Index* (HDI) tinggi dan 5,7 / 100.000 di negara dengan HDI rendah. Angka yang sama adalah 8,5 dan 3,8 di antara perempuan.[12]

Di Indonesia, kanker kolorektal merupakan jenis kanker ketiga terbanyak. Pada tahun 2008, Indonesia menempati urutan keempat di

Negara ASEAN, dengan incidence rate 17,2 per 100.000 penduduk dan angka ini diprediksikan akan terus meningkat dari tahun ke tahun.[13]

II.1.3. Faktor Resiko

1. Faktor Resiko yang Tidak Dapat Dimodifikasi

- **Usia**

Kanker kolorektal identik dengan orang lanjut usia. Namun dalam 10 tahun belakangan ini terdapat peningkatan setiap tahunnya pada penderita KKR untuk kelompok usia kurang dari 50 tahun. Sebaliknya, jumlah penderita KKR pada usia 50 tahun ke atas cenderung menurun. Namun meskipun demikian, jumlah penderita KKR lansia masih lebih banyak dibandingkan dengan penderita KKR usia muda. Hal ini diperkirakan karena adanya perubahan gaya hidup.[14]

Usia rata rata didiagnosis kanker kolon adalah 68 tahun untuk pria dan 72 tahun untuk wanita, sedangkan pada kanker rektum rata rata usia terdiagnosis adalah 63 tahun untuk pria dan wanita. Diperkirakan bahwa angka kejadian kanker kolon dan rectum akan mengalami peningkatan masing-masing sebesar 90.0% dan 124.2% untuk pasien antara usia 20 – 34 tahun pada tahun 2030.[14, 15]

- **Jenis Kelamin**

Menurut *American Cancer Society*, pria memiliki risiko sekitar 30% lebih tinggi terkena kanker kolorektal dibandingkan dengan wanita. Selain itu, pria yang terdiagnosis kanker kolorektal memiliki prognosis yang lebih buruk dan resiko kematian sekitar 40% lebih tinggi dibandingkan wanita. Di sisi lain, wanita lebih rentan terkena kanker kolon kanan, yang sering didiagnosis pada stadium yang lebih lanjut dan tampak lebih agresif daripada kanker kolon kiri. Alasan perbedaan jenis kelamin tidak sepenuhnya dipahami, dianggap mungkin terkait dengan perbedaan

paparan faktor risiko (misalnya, alkohol dan tembakau), pola makan, dan hormon seks.[16]

- **Faktor Herediter**

Hingga sepertiga dari risiko kanker kolorektal mungkin disebabkan oleh faktor keturunan. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa orang dengan kerabat tingkat pertama yang terkena dampak (seperti orang tua, saudara kandung dan anak-anak), rata-rata memiliki risiko dua kali lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki riwayat keluarga. Tingkat risiko tergantung pada tingkat kekerabatan, usia di mana kerabat dekat didiagnosis menderita kanker kolorektal, dan jumlah kerabat yang terkena.[16, 17]

Selain risiko keluarga, 3-5% kasus kanker kolorektal disebabkan oleh sindrom herediter. Dua bentuk paling umum dari kanker kolorektal herediter adalah kanker kolon nonpolyposis herediter (HNPCC, sindrom Lynch) dan familial adenomatous polyposis coli (FAP). Kedua sindrom tersebut merupakan kelainan dominan autosomal di mana pada HNPCC satu alel gen perbaikan DNA dan pada FAP satu alel gen penekan tumor adenomatous polyposis coli (APC) tidak aktif di germline.[17]

- **Suku / Ras**

Variasi dalam bertahan hidup pada suatu suku bangsa dapat bergantung pada ras dan etnis. Di AS, orang Afrika-Amerika dan penduduk asli Amerika memiliki insiden KKR yang lebih tinggi dan bertahan hidup lebih rendah di antara semua stadium KKR. Sementara itu, orang Amerika Hispanik menunjukkan tingkat dan kelangsungan hidup yang sama untuk KKR seperti halnya orang kulit putih Amerika. Sebelum pertengahan 1980-an, angka kejadian KKR sama pada kulit putih dan kulit hitam, tetapi sejak itu berbeda. Sesuai Program SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) tingkat KKR per 100.000 pada tahun 1975 pada orang kulit hitam adalah 56,9 dan pada orang kulit putih adalah 60,2. Pada tahun 2015 terjadi

peningkatan kejadian pada orang kulit hitam adalah 44,7 dan penurunan pada orang kulit putih adalah 36,2. Perbedaan dalam presentasi ras kemungkinan besar terjadi karena adanya kesenjangan dalam akses layanan kesehatan yang berkualitas, screening, makanan sehat, pendapatan, dan pendidikan daripada komponen genetik.[12, 18]

- **Golongan Darah**

Sebuah studi baru-baru ini menunjukkan kemungkinan hubungan antara golongan darah ABO dan kemungkinan kanker kolorektal. Antigen golongan darah terdapat pada lapisan luar eritrosit dan jaringan lain, seperti sel epitel saluran pencernaan. Glikokonjugat dalam antigen golongan darah ABO dapat berperan dalam mengubah adhesi antar sel, pensinyalan membran, dan pengawasan kekebalan, yang dapat memengaruhi tumorigenesis.[19, 20]

Kurangnya hubungan antara golongan darah ABO dan kanker kolorektal dilaporkan oleh Khalili et al, yang tidak menemukan hubungan yang signifikan antara golongan darah B dan keseluruhan risiko kanker kolorektal. Sebaliknya, pada penelitian Kashfi et al melaporkan hubungan yang signifikan antara golongan darah ABO dan kanker usus besar ($p<0,05$), dan tingkat tertinggi kanker kolorektal dilaporkan di antara golongan darah O+ (48,7%), Rh+ (90,4%), dan pasien laki-laki (60,4%).[20, 21]

2. Faktor Resiko yang Dapat Dimodifikasi

- **Diet**

Sebuah meta-analisis baru-baru ini oleh Shivappa et al. menunjukkan peningkatan risiko kejadian kanker kolorektal dengan makanan tertentu dengan menggunakan Dietary Inflammatory Index makanan. Skor DII yang lebih tinggi berkorelasi dengan potensi pro-inflamasi, sehingga meningkatkan risiko kanker kolorektal, sedangkan skor

DII yang lebih rendah berkorelasi dengan potensi anti-inflamasi, sehingga mengurangi risiko kanker kolorektal.[22]

Faktor makanan dapat dikaitkan dengan kanker kolorektal melalui mekanisme selain peradangan. Misalnya, konsumsi daging merah dan daging olahan meningkatkan risiko kanker kolorektal melalui peningkatan kadar kandungan besi hem, senyawa N-nitroso yang terbentuk selama pemrosesan daging, hidrokarbon aromatik polisiklik dan amina aromatik heterosiklik dari pemasakan daging pada suhu tinggi. Di sisi lain, asupan serat yang lebih tinggi diyakini terkait dengan risiko kanker kolorektal yang lebih rendah melalui peningkatan massa feses, peningkatan waktu transit feses, dan pengenceran karsinogen feses.[23]

- **Aktivitas Fisik dan Obesitas**

Aktivitas fisik dapat membantu menurunkan risiko penyakit kanker kolon tapi tidak dengan kanker rektum. Penelitian menyebutkan bahwa dengan aktivitas fisik dapat mengurangi risiko perkembangan tumor bagian proksimal dan distal sebesar 25% dibandingkan orang yang kurang aktif. *American Cancer Society dan The Centers for Disease Control and Prevention* menyarankan untuk orang dewasa melakukan setidaknya aktivitas fisik intensitas sedang dalam waktu 150 menit atau 75 menit untuk aktivitas fisik intensitas kuat dalam seminggu.[24, 25]

Kelebihan berat badan meningkatkan risiko terhadap kanker kolorektal dengan perbandingan lebih banyak pada laki laki dibanding perempuan dan lebih banyak menderita kanker kolon daripada kanker rektum. Jika dibandingkan dengan orang yang mempunyai berat badan normal, laki laki obesitas memiliki risiko menderita kanker kolon 50% lebih tinggi dan 20% lebih tinggi menderita kanker rektum. Sedangkan untuk wanita obesitas, memiliki peningkatan risiko 20% untuk kanker kolon dan 10% untuk kanker rektum.[24, 25]

- **Merokok**

Pada meta-analisis Liang et al, peningkatan risiko sedikit lebih kuat untuk mantan perokok daripada perokok saat ini, menunjukkan bahwa efek merokok tetap tidak dapat diubah atau setidaknya selama bertahun-tahun, bahkan setelah penghentian. Hasil penelitian mereka juga menunjukkan bahwa intensitas merokok yang relatif tinggi dan durasi yang lama, juga terlihat pada konsumsi rokok pertahun, dimana menunjukkan resiko relatif yang ikut meningkat.[26, 27]

Merokok terus menerus meningkatkan kematian akibat kanker, yang dapat dijelaskan oleh penyebab biologis, faktor pembaur dengan sesama perokok, atau kombinasinya. Merokok telah terbukti memfasilitasi pertumbuhan tumor dengan menginduksi angiogenesis dan/atau menekan imunitas yang diperantarai sel. Merokok juga telah terbukti menjadi faktor risiko independen untuk peningkatan mortalitas di antara pasien kanker kolorektal yang dapat dioperasi. Teori lain yang diajukan adalah respons yang lebih buruk kalangan perokok terhadap pengobatan kanker.[26, 27]

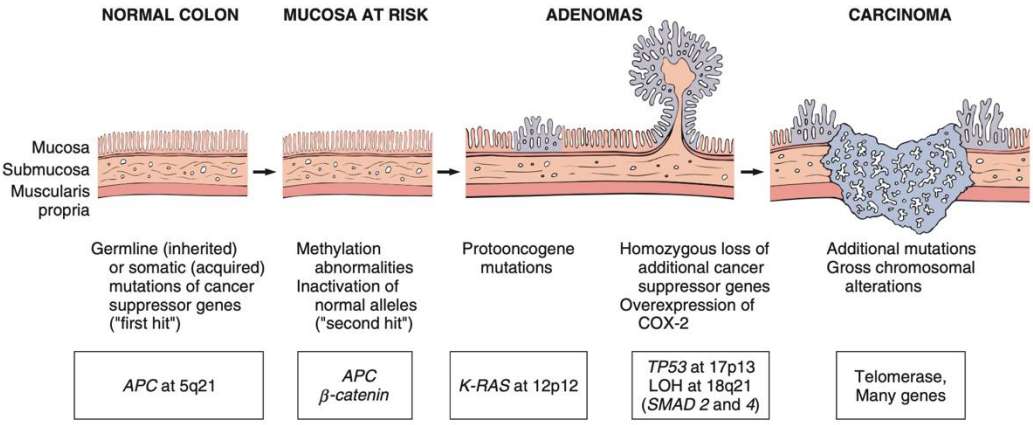
- **Alkohol**

Asupan alkohol yang tinggi, di atas 30 g/hari, ditemukan memiliki efek merugikan pada risiko kanker kolorektal hingga 50% untuk beberapa populasi. Ada banyak mekanisme yang dikutip sebagai kemungkinan pengaruh untuk pengembangan kanker kolorektal. Alkohol berperan sebagai solven, meningkatkan penetrasi molekul karsinogen lain ke dalam sel mukosa. Peningkatan kerusakan epitel dapat dikaitkan dengan mikroba yang hidup di saluran usus, terutama usus besar, karena kemampuan metabolisme alkoholnya, yang berkontribusi terhadap akumulasi asetaldehida di usus besar. Pemecahan alkohol juga menghasilkan spesies oksigen reaktif dan spesies nitrogen, yang berkontribusi terhadap peningkatan stres oksidatif, peroksidasi lipid, dan kerusakan DNA pada lumen usus.[4, 28]

II.1.4. Patogenesis

Bentuk utama dari KKR bermula dari adanya adenokarsinoma yang tumbuh dari polip adenomatosus yang biasanya tumbuh pada mukosa kolon yang normal. Adenokarsinoma mempunyai bentuk klinis dan histologi jaringan yang khas yang berhubungan dengan gangguan pada tingkat genetik. Penemuan ini dipublikasikan pertama kali oleh Bert Vogelstein pada 20 tahun lalu, dimana mereka menemukan adanya perubahan genetik yang akan berperan pada perkembangan KKR. Terdapat 2 model perjalanan perkembangan KKR (karsinogenesis) yaitu LOH (*loss of Heterozygocity*) dan RER (*Replication Error*). Model LOH mencakup mutasi tumor gen supresor yang meliputi gen *APC, DCC* dan *P53* serta aktivasi onkogen yaitu *K-ras* (polip menjadi adenoma). Model ini ditemukan pada 85% dari seluruh kasus KKR sporadik. Model RER terjadi akibat adanya mutasi gen yang menyebabkan inaktivasi dari *DNA mismatch repair* seperti mutasi pada gen *hMSH2, hMLH1, hPMS2*. Mutasi ini terjadi pada 15% dari kasus KKR sporadik dan berperan dalam perkembangan *HNPCC*.[10, 29, 30]

Mutasi sangat jarang terlihat pada adenoma yang lebih kecil dari 1 cm. Allelic deletion dari 17p ditunjukkan pada ¾ dari seluruh kanker kolon, dan deletion dari 5q ditunjukkan lebih dari 1/3 dari karsinoma kolon dan adenoma yang besar. Dua sindrom yang utama dan beberapa varian yang utama dari sindrom ini menyebabkan kanker kolorektal telah dikenali karakternya. Dua sindrom ini, dimana mempunyai predisposisi menuju kanker kolorektal memiliki mekanisme yang berbeda, yaitu familial adenomatous polyposis (FAP) dan hereditary non polyposis colorectal cancer (HNPCC). [10, 29, 30]

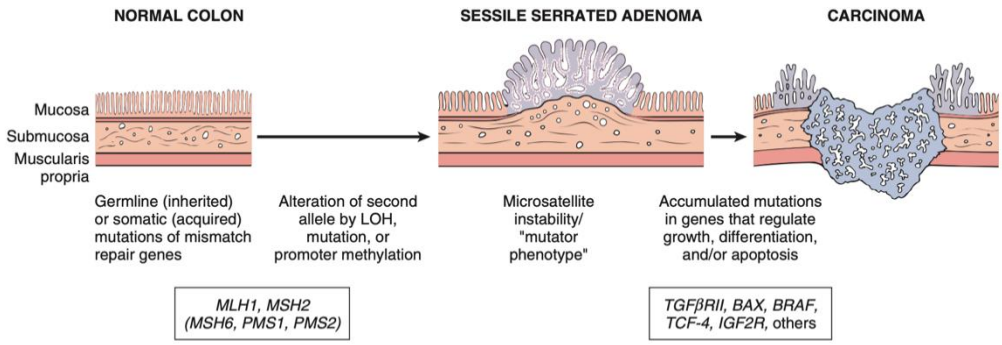


Gambar 2.1 Perubahan morfologis dan molekuler dalam urutan adenoma-karsinoma.[31]

Familial Adenomatous Polyposis (FAP) mempunyai insiden 1% pada KKR, biasanya ditemukan ratusan hingga ribuan polip kolon yang berkembang pada usia remaja sampai 30 tahun. Jika tidak dilakukan pembedahan, maka 100% akan menjadi KKR. FAP merupakan penyakit autosomal dominan. Berdasarkan analisis karyotipe, ditemukan kelainan pada kromosom 5q21 dan gen yang mungkin mengakibatkan FAP, diidentifikasi sebagai APC (adenomatosis polyposis coli). Awalnya tampak bahwa faktor yang melibatkan gen APC, akan mengalami mutasi pada individu, disebabkan oleh familial adenomatous polyposis (FAP). Protein yang dikode oleh gen APC mempunyai tujuan untuk mendegradasi beta-catenin, yaitu suatu komponen protein pada kompleks transkripsi yang akan mengaktifkan growth-promoting oncogenes, seperti cyclin D1 atau c-myc. Mutasi APC sering dijumpai pada kanker kolorektal sporadik dan beta-catenin mutations juga ditemukan disana. Perubahan methylasi DNA biasanya terjadi lebih awal dan dapat dideteksi pada bentuk polip.

KKR dan polip sebenarnya merupakan ketidakseimbangan methylasi DNA dengan global hypomethylation dan regional hypermethylation. Hypomethylation dapat menyebabkan aktivasi onkogen

sedangkan hypermethylation menyebabkan tumor suppressor genes akan menjadi diam. Mutasi gen ras sering ditemukan pada polip yang berukuran besar dan bukan pada polip yang berukuran kecil dan hal ini menunjukkan peranan onkogen pada pertumbuhan polip. Mutasi gen ras dapat dideteksi pada kotoran dari penderita KKR dan mungkin di masa mendatang akan sangat berguna dalam menegakkan diagnosa dini KKR.[10, 30, 31]



Gambar 2.2 Morfologi dan perubahan molekuler dalam jalur *mismatch repair* karsinogenesis colon.[31]

HNPCC, dimana pada individu tersebut terdapat mutasi pada satu dari sekian banyak gen yang terlibat di dalam DNA *mismatch repair.* Spesifik mutasi gen pada kromosom 2 dan 3, dikenal sebagai hMSH2, hMLH1, hPMS1 dan hPMS2, telah dihubungkan dengan HNPCC. Sembilan puluh persen dari seluruh mutasi gen yang teridentifikasi adalah MLH1 dan MSH2. HNPCC berkisar antara 3% dari keseluruhan KKR. Abnormalitas genetik ini terdapat pada mekanisme *mismatch repair* yang bertanggung jawab pada defek eksisi dari *abnormal repeating sequences* dari DNA, yang dikenal sebagai *microsatellite instability*. Retensi dari squences ini mengakibatkan ekspresi dari *phenotype mutator*, yang dikarakteristikkan oleh frekuensi DNA *replication error*, dimana predisposisi tersebut mengakibatkan seseorang memiliki multitude dari malignansi primer. Kesalahan replikasi (*replication error*) ini akan menyebabkan gen-gen

target seperti transforming growth factor (TGF) βRII, IGF2R dan BAX, mengalami replikasi nukleotida rantai pendek yang secara intrinsik bersifat tidak stabil dan karena itulah mudah digandakan tanpa terkoreksi selama proses replikasi DNA. Hasil dari *microsatellite instability*, maka gen-gen tersebut tidak mampu untuk melakukan homeostasis kolonosit normal sehingga terjadi pertumbuhan maligna. Jalur karsinogenesis kolon seperti di atas tadi dikenal sebagai “jalur mutator” (*mutator pathway*) karena banyak terjadi mutasi pada gen-gen tersebut.[10, 30, 31]

II.1.5. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis dari kanker kolorektal sangan bervariasi dan tidak spesifik. Itu tergantung dari lokasi tumor di usus dan apakah sudah bermetastasis ke tempat lain atau belum. Biasanya memiliki tanda antara lain konstipasi, darah dalam feses, berat badan menurun, mual dan muntah. Kanker kolorektal dengan tumor dibagian kolon asenden dapat tumbuh besar sebelum terdiagnosa karena fitur anatomisnya dengan lumen yang lebih besar. Manifestasi klinis yang dapat timbul antara lain penderita seringkali merasa lemah karena anemia, darah makroskopis pada feses terlihat samar, merasa tidak nyaman pada abdomen kanan yang persisten dan teraba massa abdominal.[5, 10]

Manifestasi klinis pada kolon kiri antara lain terjadi gangguan pola buang air besar, darah tercampur dengan feses atau mukus, dan sering ada pendarahan dari anusnamun jarang yang masif. Sedangkan manifestasi klinis untuk kanker pada rektum yaitu perdarahan per rektal, terdapat gangguan pola buang air, dan darah juga bisa tercampur dengan feses atau mucus.[5, 10]

II.1.6. Diagnosis

Dalam menegakkan diagnosis kanker kolorektal dapat dilakukan secara bertahap, antara lain melalui anamnesis yang tepat, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan laboratorium dan

berupa pencitraan seperti foto polos atau dengan kontras (barium enema), kolonoskopi, *CT Scan*, *MRI*, dan *Transrectal Ultrasound* juga diperlukan dalam menegakkan diagnosis penyakit ini. Diagnosis pasti kanker kolorektal adalah dengan pemeriksaan histopatologi.

II.1.7. Stadium dan Histopatologi

Secara makroskopis terdapat empat tipe karsinoma kolorektal yaitu:[31]

1. Tipe ulseratif, terjadi karena nekrosis dibagian sentral. Tipe ini ada yang berbentuk sirkuler dan oval. Ditemukan di rectum.
2. Tipe polipoid atau vegetatif, tumbuh menonjol ke dalam lumen usus dan berlobus-lobus, jarang menginfiltrasi dinding usus. Ditemukan terutama kolon sekum dan kolon asenden.
3. Tipe skirus / annular, mengakibatkan penyempitan sehingga terjadi stenosis dan gejala obstruksi. Ditemukan terutama di colon descendens, sigmoid dan rectum.
4. Tipe difus infiltratif, merupakan tipe yang mengifiltrasi dinding usus. Tipe ini sangat jarang ditemukan.

Secara histologi karsinoma kolorektal diklasifikasikan oleh WHO menjadi:[32]

1. Adenokarsinoma, insidensinya 90 – 95%
2. Adenokarsinoma musinosum, insidensinya 10 – 15 %
3. Signet ring karsinoma, insidensinya 0,1 %
4. Karsinoma sel skuamous, insidensinya < 2 %
5. Karsinoma adenoskuamous, insidensinya 4%
6. Karsinoma kolon yang tidak diferensiasi, insidensinya < 1%
7. Karsinoma kolon yang tidak diklasifikasikan, insidensinya < 1%

Terdapat 4 derajat differensiasi yang digunakan secara umum :[32]

1. Grade 1 → *Well differentiated*
2. G2 → *Moderately differentiated*

3. G3 → *Poorly differentiated*
4. G4 → *Undifferentiated*

Stadium dari karsinoma kolorektal merupakan salah satu faktor yang penting untuk menentukan prognosis. Dukes tahun 1932 mengembangkan klasifikasi yang dipakai sampai sekarang. Disamping itu AJCC dan UICC juga menetapkan klasifikasi berdasarkan sistem TNM. Untuk menentukan apakah suatu tindakan bersifat kuratif atau paliatif biasa digunakan Dukes staging atau Astler-Coller modification staging (MAC).

Table 1. Localized colorectal carcinomas: Dukes MAC versus AJCC staging system.

Dukes	MAC (Modified Astler–Coller)	Stages According to the 8th Edition of AJCC	
-	-	0 (Tis, N0)	
A = tumor confined to the rectal wall (1932)	A = limited to the mucosa	I (T1-2, N0)	M0
	B1 = infiltration of the submucosa, but not through muscularis propria, without LN metastases	II A (T3, N0)	
B = tumor infiltrates extra-rectal tissues (1932)	B2 = crossing muscularis propria, without LN metastases	II B (T4a, N0)	M0
	B3 = lesions invading through the colorectal wall, adhered to/invading adjacent structures/organs, without LN metastases (Gunderson and Sosin, 1974)	II C (T4b, N0)	

Tabel 2.1 Karsinoma kolorektal local : Dukes MAC vs sistem AJCC.[33]

Table 2. Metastatic colorectal carcinomas: Dukes MAC versus AJCC staging system.

Dukes	MAC (Modified Astler–Coller)	Stages According to the 8th Edition of AJCC		
C = tumor with regional lymph nodes metastases (1932)	C1 = B1 + LN metastases	IIIA	T1-2, N1/N1c	M0
			T1, N2a	
C1 = metastasis in lymph nodes (LN) close to the primary tumor (1935)	C2 = B2 + LN metastases	IIIB	T3-4a, N1/N1c	
	C1		T2-3, N2a	
	C2		T1-2, N2b	
C2 = involvement of the LN stations up to the main ligature of the superior hemorrhoidal/inferior mesenteric vessels (1935)	C2	IIIC	T4a, N2a	
	C2		T3-4a, N2b	
	C3 = B3 + LN metastases (Gunderson and Sosin, 1974)		T4b, N1-2	
-	D = distant spread/peritoneal invasion/infiltration of adjacent organs (Turnbull, 1967)	IV A (any T, any N, M1a)		
		IV B (any T, any N, M1b)		
		IV C (any T, any N, M1c)		

Tabel 2.2 Karsinoma kolorektal metastase : Dukes MAC vs sistem AJCC.[33]

Dukes membedakan derajat histopatologi KKR menjadi 5 derajat yaitu :[33]

1. Dukes A : tumor terbatas di dinding usus
2. Dukes B : tumor menembus lapisan muskularis mukosa
3. Dukes C1: sudah ada metastase ke kelenjar limfe regional
4. Dukes C2 : sudah ada metastase ke kelenjar limfe jauh
5. Dukes D : sudah ada metastase jauh

Modifikasi staging Asler-Coler :[33]

A. Terbatas pada mukosa, tidak melibatkan limfonodus
B1. Meluas ke muskularis propria, tidak melibatkan limfonodus
B2. Meluas sampai seluruh lapisan dinding usus, tidak melibatkan limfonodus
B3. Meluas ke organ yang berbatasan, tidak melibatkan limfonodus
C1. Lesi melibatkan limfonodus terbatas sampai muskularis propria
C2. Lesi melibatkan limfonodus sampai seluruh dinding usus
C3. Invasi limfonodus ke organ yang berbatasan
D. Metastase jauh

Table 29-3

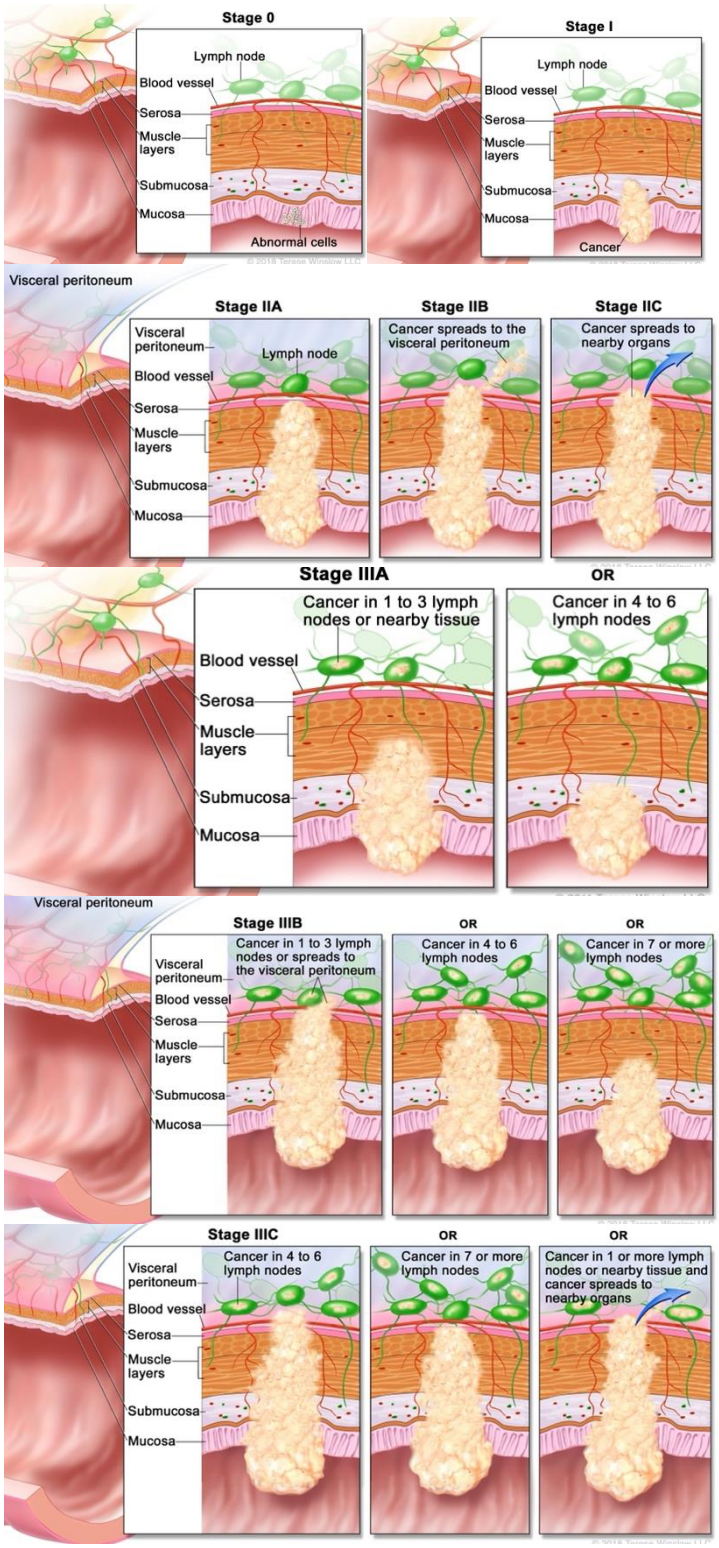
TNM Staging of colorectal carcinoma

	DEFINITION
Tumor Stage (T)	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
Tis	Carcinoma *in situ*, intramucosal carcinoma (involvement of lamina propria with no extension through muscularis mucosae)
T1	Tumor invades the submucosa (through the muscularis mucosa but not into the muscularis propria)
T2	Tumor invades the muscularis propria
T3	Tumor invades through the muscularis propria into pericolorectal tissues
T4	Tumor invades the visceral peritoneum or invades or adheres to adjacent organ or structure
T4a	Tumor invades through the visceral peritoneum (including gross perforation of the bowel through tumor and continuous invasion of tumor through areas of inflammation to the surface of the visceral peritoneum)
T4b	Tumor directly invades or adheres to adjacent organs or structures
Nodal Stage (N)	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	One to three regional lymph nodes are positive (tumor in lymph nodes measuring ≥0.2 mm), or any number of tumor deposits are present and all identifiable lymph nodes are negative
N1a	One regional lymph node is positive
N1b	Two or three regional lymph nodes are positive
N1c	No regional lymph nodes are positive, but there are tumor deposits in the • subserosa • mesentery • or nonperitonealized pericolic, or perirectal/mesorectal tissues.
N2	Four or more regional nodes are positive
N2a	Four to six regional lymph nodes are positive
N2b	Seven or more regional lymph nodes are positive
Distant Metastasis (M)	
M0	No distant metastasis by imaging, etc.; no evidence of tumor in distant sites or organs (This category is not assigned by pathologists.)
M1	Metastasis to one or more distant sites or organs or peritoneal metastasis is identified
M1a	Metastasis to one site or organ is identified without peritoneal metastasis
M1b	Metastasis to two or more sites or organs is identified without peritoneal metastasis
M1c	Metastasis to the peritoneal surface is identified alone or with other site or organ metastases

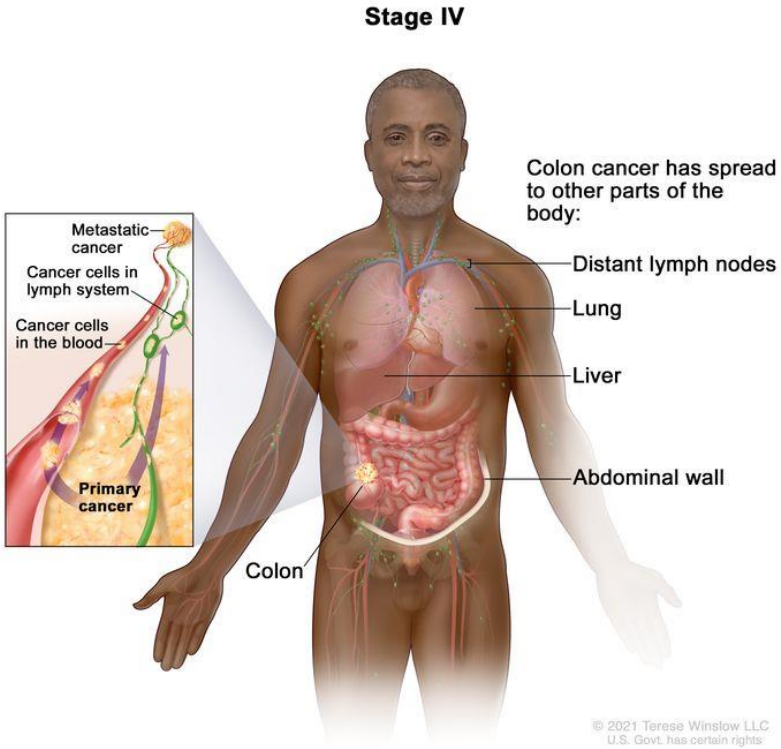
STAGE	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1–T2	N1/N1c	M0
IIIA	T1	N2a	M0
IIIB	T3–T4a	N1/N1c	M0
IIIB	T2–T3	N2a	M0
IIIB	T1–T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
IIIC	T3–T4a	N2b	M0
IIIC	T4b	N1–N2	M0
IVA	Any T	Any N	M1a
IVB	Any T	Any N	M1b
IVC	Any T	Any N	M1c

Used with the permission of the American College of Surgeons. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. (Eds.) *AJCC Cancer Staging Manual,* 8th Ed. Springer New York, 2017.

Tabel 2.3 Sistem staging TNM Kanker Kolorektal.[30]



Gambar 2.3 Kanker Kolorektal Stadium 0, Stadium I, Stadium II dan Stadium III[34]



Gambar 2.4 Kanker Kolorektal Stadium IV[34]

II.1.8. Tatalaksana Terapi

Penatalaksanaan kanker kolorektal bersifat multidisiplin yang melibatkan beberapa spesialisasi/subspesialisasi antara lain gastroenterologi, bedah digestif, onkologi medik, dan radioterapi. Pilihan dan rekomendasi terapi tergantung pada beberapa faktor, seperti stadium kanker, histopatologi, kemungkinan efek samping, kondisi pasien dan preferensi pasien. Terapi bedah merupakan modalitas utama untuk kanker stadium dini dengan tujuan kuratif. Kemoterapi adalah pilihan pertama pada kanker stadium lanjut dengan tujuan paliatif. Radioterapi juga merupakan salah satu modalitas utama terapi kanker rektum. Saat ini, terapi biologis (*targeted therapy*) dengan antibodi monoklonal telah berkembang pesat dan dapat diberikan dalam berbagai situasi klinis, baik sebagai obat tunggal maupun kombinasi dengan modalitas terapi lainnya.[35, 36]

1) Terapi endoskopi

Terapi endoskopik dilakukan untuk polip kolorektal, yaitu lesi mukosa kolorektal yang menonjol ke dalam lumen. Polip merupakan istilah nonspesifik yang makna klinisnya ditentukan dari hasil pemeriksaan histopatologi yang dibedakan menjadi polip neoplastik (adenoma dan kanker) serta polip non-neoplastik.[35, 36]

2) Terapi bedah

- Kolektomi dan reseksi (KGB) regional en-bloc

Teknik ini diindikasikan untuk kanker kolon yang masih dapat direseksi (*resectable*) dan tidak ada metastasis jauh. Luas kolektomi sesuai lokasi tumor, jalan arteri yang berisi kelenjar getah bening, serta kelenjar lainnya yang berasal dari pembuluh darah yang ke arah tumor dengan batas sayatan yang bebas tumor (R0). Pada reseksi KGB minimal harus ada 12 KGB yang diperiksa untuk menegakkan stadium N.[35, 36]

Tabel 2.4 Rangkuman penatalaksanaan kanker kolon[36]

Stadium	Terapi
Stadium 0 ($TisN_0M_0$)	• Eksisi lokal atau polipektomi sederhana • Reseksi *en-bloc* segmental untuk lesi yang tidak memenuhi syarat eksisi lokal
Stadium 1 ($T_{1-2}N_0M_0$)	• *Wide surgical resection* dengan anastomosis tanpa kemoterapi ajuvan
Stadium II ($T_3N_0M_0$, $T_{4a-b}N_0M_0$)	• *Wide surgical resection* dengan anastomosis • Terapi ajuvan setelah pembedahan pada pasien dengan risiko tinggi
Stadium III (T apapun $N_{1-2}M_0$)	• *Wide surgical resection* dengan anastomosis • Terapi ajuvan setelah pembedahan

Stadium IV (T apapun N apapun M_1)	• Reseksi tumor primer pada kasus kanker kolorektal dengan metastasis yang dapat direseksi • Kemoterapi sistemik pada kasus kanker olorektal dengan metastasis yang tidak dapat direseksi dan tanpa gejala

Tabel 2.5 Rangkuman penatalaksanaan kanker rektum[(36)]

Stadium	Terapi
Stadium I	• Eksisi transanal (TEM) • Reseksi transabdominal + pembedahan teknik TME bila risiko tinggi, observasi
Stadium IIA-IIIC	• Kemoradioterapi neoajuvan (5- FU/RT jangka pendek atau *capecitabine*/RT jangka pendek) • Reseksi transabdominal (AR atau APR) dengan teknik TME dan terapi ajuvan (5-FU ± *leucovorin* atau FOLFOX atau CapeOX)
Stadium IIIC dan/atau *locally unresectable*	• Neoajuvan: 5-FU/RT atau Cape/RT atau 5FU/Leuco/RT (RT: jangka panjang 25x), reseksi transabdominal + teknik TME bila memungkinkan dan Ajuvan pada T apapun (5-FU ± *leucovorin* or FOLFOX or CapeOx)
Stadium IVA/B (metastasis dapat direseksi)	• Kombinasi kemoterapi • Reseksi *staged/synchronous* lesi metastasis+ lesi rektum atau 5- FU/RT pelvis. Lakukan pengkajian ulang untuk menentukan stadium dan kemungkinan reseksi

Stadium IV (metastasis *borderline resectable*)	• Kombinasi kemoterapi atau 5- FU/pelvic RT • Lakukan penilaian ulang untuk menentukan stadium dan kemungkinan reseksi.
Stadium IVA/B (metastasis *synchronous* tidak dapat direseksi atau secara medis tidak dapat dioperasi)	• Bila simptomatik,terapi simptomatis: reseksi atau stoma atau kolon *stenting*. Lanjutkan dengan kemoterapi paliatif untuk kanker lanjut. Bila asimptomatik berikan terapi non-bedah lalu kaji ulang untuk menentukan kemungkinan reseksi.

- Reseksi Transabdominal

Reseksi abdominoperineal dan reseksi sphincter-saving anterior atau anterior rendah merupakan tindakan bedah untuk kanker rektum. Batas reseksi distal telah beberapa kali mengalami revisi, dari 5 sampai 2 cm. Bila dihubungkan dengan kekambuhan lokal dan ketahanan hidup, tidak ada perbedaan mulai batas reseksi distal 2 cm atau lebih.[35, 36]

- Bedah laparoskopi

Bukti - bukti yang diperoleh dari beberapa uji acak terkontrol dan penelitian kohort memperlihatkan bahwa bedah laparoskopik untuk kanker kolorektal dapat dilakukan secara onkologis dan memiliki kelebihan dibandingkan dengan bedah konvensional seperti berkurangnya nyeri pasca operasi, penggunaan analgetika, lama rawat di rumah sakit, dan perdarahan.[35, 36]

3) Kemoterapi

Kemoterapi untuk kanker kolorektal dilakukan dengan berbagai pertimbangan, antara lain adalah stadium penyakit, risiko kekambuhan dan

performance status (PS). Berdasarkan pertimbangan tersebut kemoterapi pada kanker kolorektal dapat dilakukan sebagai terapi adjuvan, neoadjuvan atau paliatif. Terapi adjuvant direkomendasikan untuk KKR stadium III dan stadium II yang memiliki risiko tinggi. Yang termasuk risiko tinggi adalah: jumlah KGB yang terambil <12 buah, tumor berdiferensiasi buruk, invasi vaskular atau limfatik atau perineural; tumor dengan obstruksi atau perforasi; dan pT4. Contoh regimen kemoterapi: CapeOX, mFOLFOX6, dan FOLFIRI.[35, 36]

4) Terapi radiasi

Modalitas radioterapi hanya berlaku untuk kanker rektum. Kekambuhan lokoregional pada kasus keganasan rektum terutama dipengaruhi oleh keterlibatan tumor pada batas reseksi sirkumferensial, kelenjar getah bening positif, dan invasi pembuluh darah ekstramural. Secara umum, radiasi pada kanker rekti dapat diberikan baik pada tumor yang *resectable* maupun yang *non-resectable*, dengan tujuan untuk mengurangi risiko kekambuhan lokal, terutama pada pasien dengan histopatologi yang berprognosis buruk; meningkatkan kemungkinan prosedur preservasi sfingter; meningkatkan tingkat resektabilitas pada tumor yang lokal jauh atau tidak *resectable*; dan mengurangi jumlah sel tumor yang viable sehingga mengurangi kemungkinan terjadinya kontaminasi sel tumor dan penyebaran melalui aliran darah pada saat operasi.[35, 36]

II.1.9. Prognosis

Stadium KKR merupakan faktor penentu prognosis sekaligus dasar pengambilan keputusan penanganan yang paling penting. Komponen T pada sistem stadium menurut TNM sangat penting menentukan prognosis karena penelitian mendapatkan tumor T4N0 memiliki angka survival yang lebih rendah daripada tumor T1-2, N1-2. Penelitian lain juga mendapatkan tumor T4aN0 memiliki 5-year survival rate yang lebih tinggi (79,6%)

dibandingkan tumor T4bN0 (58,4 %). Pada masing-masing stadium T, angka survival berbanding terbalik dengan stadium N. Tumor dengan metastasis peritoneum memiliki progression free survival (PFS) dan overall survival (OS) yang lebih pendek dibandingkan yang tidak.[36]

II.2. *Carcinoembryonic Antigen* (CEA)

CEA adalah *tumor marker* atau penanda tumor yang penting diperiksa dalam penatalaksanaan kanker kolorektal. Pertama kali ditemukan oleh *Gold* dan *Fredman* pada tahun 1965, merupakan glikoprotein dengan BM 200.000, yang dapat dihasilkan dalam jumlah besar pada karsinoma usus besar. Mereka mengidentifikasi antigen yang ditemukan pada kolon fetus dan adenokarsinoma kolon, tetapi tidak ditemukan pada orang dewasa dengan kolon yang sehat sehingga atas dasar inilah hingga dinamakan sebagai *carcinoembryonic antigen*. Lebih dari tiga dekade terakhir pemeriksaan CEA ini digunakan secara luas sebagai tumor marker maupun untuk mendeteksi rekurensi dini atau asimptomatik setelah dilakukannya pembedahan kuratif. Tetapi beberapa peneliti masih memperdebatkan penggunaan pengukuran kadar CEA sebagai *screening* ataupun prognostik kanker kolorektal.[37, 38]

CEA adalah produk dari sel kelenjar kolorektal yang merupakan suatu glikoprotein dengan berat molekul besar. Besarnya kadar CEA yang masuk ke dalam sirkulasi sistemik tergantung dari berapa besar kerusakan membran basalis. Semakin besar kerusakan membran basalis maka akan semakin besar kadar CEA dalam darah. Beberapa keadaan atau perlakuan yang dapat meningkatkan level CEA dalam darah antara lain keganasan saluran cerna atas maupun bawah, hepato-bilier, gestasi, karsinoma paru, embrional dan mammae.[39]

Jenis-jenis dari CEA telah dikenali seluruhnya. Hal ini mencakup 29 gen yang diekspresikan 18 diantaranya ; 7 merupakan subgroup CEA dan 11 subgrup glikoprotein kehamilan. CEA merupakan tumor marker yang penting untuk kolorektal dan beberapa jenis karsinoma yang lain. Anggota

subgrup dari CEA berhubungan dengan membran sel dan menunjukkan pola expresi yang kompleks pada jaringan yang normal maupun jaringan kanker yang menunjukkan peningkatan ekspresi CEA oleh epitel.[37, 40]

CEA adalah glikoprotein yang seharusnya tidak ditemukan pada mukosa kolon yang normal. Thompson dkk, menemukan bahwa pada CEA pada orang sehat akan mengikat beberapa strain E.Coli, sedangkan Hammarstrom mengemukakan bahwa CEA berperan penting dalam melindungi kolon dari infeksi, mungkin dengan jalan binding dan trapping mikroorganisme. CEA juga seringkali meningkat pada penyakit yang bermetastasis ke hati atau tumor yang berukuran besar. Pada pasien yang penyakitnya terbatas pada mukosa atau submukosa usus kadarnya CEA ditemukan meningkat sekitar 30 – 40% kasus. Hal ini yang mendasari, bahwasanya marker ini tidak biasa digunakan untuk skrining kanker kolon, tetapi pada pasien dengan karsinoma localized resektabel yang pre-operatif mengalami peningkatan CEA seharusnya mengalami penurunan kadar CEA pasca operasi. Jika kadar CEA tersebut tidak menurun mungkin merupakan indikasi untuk melakukan terapi adjuvant.[39, 41]

Selama lebih dari 25 tahun, pemeriksaan CEA dianggap sebagai marker yang terpenting dalam monitoring kanker kolorektal. Pemeriksaan CEA serial telah dilakukan untuk memonitor respons kanker kolorektal terhadap operasi yang telah dilakukan juga untuk mendeteksi rekurensi. Konsensus NIH telah memutuskan pemeriksaan serial CEA untuk diagnosis klinik. Pada KKR dengan stadium DUKE`s A, yang jarang terjadi rekurensi, umumnya monitoring CEA tidak dianjurkan. Follow up CEA direkomendasikan pada pasien dengan adenokarsinoma DUKE`s B dan C.[42, 43]

Kadar CEA absolut juga penting, nilai normal jika < 5 ng/ml. Pada karsinoma kolorektal biasanya kadarnya sekitar 10 ng/ml, sedangkan bila lebih dari 10 ng/ml kemungkinan adanya metastasis pada tumor yang kesan kuratif pada operasi. CEA yang normal pada pemeriksaan pre-operatif dapat meningkat jika terjadi metastasis. Kontroversi masih banyak terjadi

mengenai manfaat pemeriksaan CEA post operasi karena hal ini banyak memberikan informasi untuk tindakan dan terapi dibandingkan dengan gejala simptomatis. Beberapa penulis mengemukakan bahwa kadar CEA kontrol post operatif, dapat meningkat tiga bulan sebelum gejala klinis adanya rekurensi timbul. ASCO (American Society of Colon and Rectal Surgeons) dalam parameter anjuran follow up KKR juga menganjurkan pemeriksaan CEA sebagai salah satu prediktor yang diperiksa.[44-46]

CEA merupakan penanda prognostik dengan level evidence I. Kadar dari CEA ini dapat diukur dalam darah, plasma atau serum dengan metode ELISA. Berdasarkan AJCC 8, direkomendasikan pemeriksaan kadar CEA preoperatif (bedah reseksi kuratif) pada KKR stadium I-III kemudian diperiksakan setiap 3-6 bulan selama 2 tahun dan selanjutnya setiap tahun hingga 5 tahun post terapi pertama. Kadar CEA juga dapat digunakan sebagai penanda respon terapi pada stadium IV yang diperiksakan dengan interval tiap bulan.[30, 47]

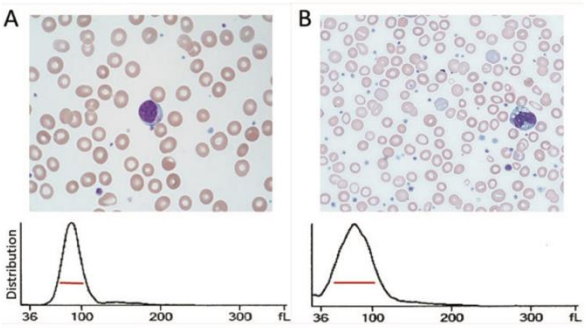
Studi Yeh et al. menunjukkan bahwa peningkatan kadar CEA >5ng/ml merupakan faktor prognosis independent terhadap buruknya overall survival pada 8861 subjek KKR stadium I-IV. Shu-Huan dkk memperlihatkan bahwa peningkatan kadar CEA pre operatif merupakan faktor prognostik independen terhadap outcome subjek KKR yang telah mendapatkan terapi pembedahan. Kadar CEA dikatakan meningkat secara signifikan bila mencapai >5ng/ml, sedangkan jika <5ng/ml maka dianggap tidak terjadi peningkatan.[48, 49]

II.3. *Red Blood Cell Distribution Width* (RDW)

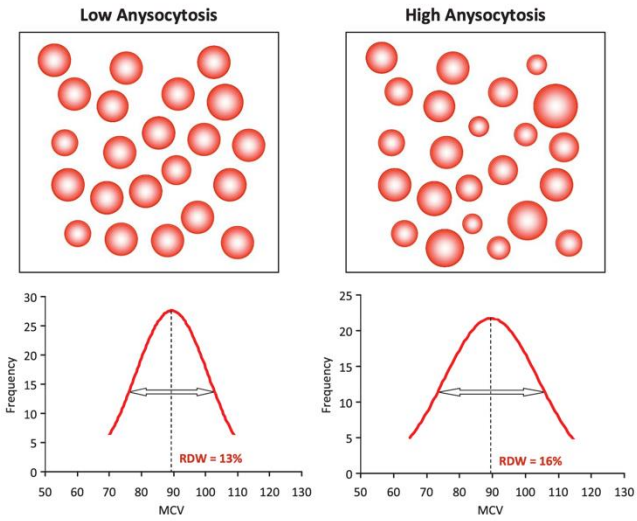
Sel darah merah merupakan tipe sel darah yang paling banyak beredar dalam tubuh. Fungsi utama sel darah merah, yang juga dikenal sebagai eritrosit, adalah mengangkut hemoglobin, yang selanjutnya mengangkut oksigen dari paru ke jaringan. Pada beberapa hewan tingkat rendah, hemoglobin beredar sebagai protein bebas dalam plasma dan tidak terkungkung di dalam sel darah merah. Jika hemoglobin terbebas dalam

plasma manusia, kira-kira 3 persen dari hemoglobin tersebut bocor melalui membran kapiler masuk ke dalam ruang jaringan atau melalui membran glomerulus ginjal masuk ke dalam filtrat glomerulus setiap kali darah melewati kapiler. Dengan demikian, hemoglobin harus tetap dalam sel darah merah agar berfungsi secara efektif pada manusia. Sel darah merah normal berbentuk cakram bikonkaf dengan diameter rata-rata kira-kira 6-8 µm dan dengan ketebalan 2,5 µm pada bagian yang paling tebal serta 1 µm atau kurang di bagian tengahnya. Volume fisiologis rata-rata sel darah merah adalah 80 sampai 100 fl. Pada keadaan tertentu, volume eritrosit dapat menjadi besar maupun kecil. Hal ini menjadi mungkin karena adanya plastisitas instrinsik membran plasma dari eritrosit dan isi molekul intraselular (yang kebanyakan adalah hemoglobin) yang sedikit. Eritrosit dapat membesar hingga 150 fL (makrositosis) atau mengecil hingga 60 fL (mikrositosis) tanpa adanya kerusakan kontinuitas membran dan jejas pada sel.[50]

RDW merupakan salah satu parameter yang ditampilkan pada pemeriksaan darah lengkap. RDW digunakan untuk mengukur heterogenisitas ukuran eritrosit yang beredar dalam tubuh manusia. Secara tidak langsung, RDW dapat disebutkan sebagai kuantifikasi dari keadaan anisositosis (variasi ukuran eritrosit), dan dapat menggambarkan poikilositosis (variasi bentuk eritrosit) pada tingkatan tertentu. Nilai RDW didapatkan dari perhitungan secara tidak langsung terhadap *mean corpuscular volume* (MCV), sehingga hasil dari RDW sangatlah dipengaruhi oleh rerata volume eritrosit, atau MCV itu sendiri. MCV dan RDW dinilai dari histogram eritrosit. Akan tetapi, MCV dihitung dari seluruh luas area dibawah kurva, sedangkan RDW hanya dihitung dari basis tengah histogram eritrosit.[51]



Gambar 2.5 A : Contoh normal RDW 13.5% pada pasien normal CBC, B : Contoh peningkatan RDW 28.8% pada pasien defisiensi besi setelah pemberian suplemen[52]



Gambar 2.6 Hubungan antara Anisositosis dan RDW[51]

Ada 2 metode yang dikenal untuk mengukur nilai RDW, yaitu RDW-CV (Coefficient Variation) dan RDW-SD (Standard Deviation). Nilai RDW-CV dapat diukur dengan formula :[51, 53]

$$RDW = \frac{Standar\ Deviasi\ RDW\ (1SD)}{Rerata\ MCV}\ x\ 100$$

Nilai normal RDW-CV berkisar antara 11,5% - 14,5%. Di satu sisi, RDW-SD merupakan nilai perhitungan lebar kurva distribusi yang diukur pada frekuensi 20%. Nilai normal RDW-SD adalah 39 – 47 fL. Nilai RDW yang tinggi menandakan besarnya variasi ukuran sel. Nilai RDW-CV sangat bermanfaat untuk digunakan sebagai indikator anisositosis ketika nilai MCV normal atau rendah, dan ketika anisositosis sulit dideteksi. Akan tetapi, nilai RDW-CV menjadi kurang akurat apabila digunakan pada nilai MCV yang tinggi. RDW-SD secara teori lebih akurat untuk menilai anisositosis terhadap nilai MCV yang bervariasi, akan tetapi, keterbatasan alat menjadi masalah dikarenakan tidak semua laboratorium dapat menghitung kadar RDW-SD pada pemeriksaan darah lengkap.(51)

Kadar RDW dipengaruhi oleh beberapa faktor, salah satunya adalah hormon eritropoietin. Hormon eritropoietin meregulasi produksi sumsum tulang, serta maturasi dan ketahanan hidup dari eritrosit. Produksi eritropoietin yang tidak normal dan eritropoietin yang hiporesponsif dapat menaikkan kadar RDW. Selain itu, kadar RDW juga dipengaruhi oleh usia. RDW cenderung meningkat dengan peningkatan usia. Hal ini disebabkan karena menurunnya fungsi dari sumsum tulang saat proses penuaan terjadi. Akan tetapi, jenis kelamin tidak mempengaruhi hal ini. Etnisitas juga mempengaruhi nilai RDW, dimana rerata RDW pada pasien etnis Afrika ditemukan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien etnis Kaukasia atau Asia. Kadar RDW juga dipengaruhi oleh gaya hidup, dimana aktivitas olahraga yang berat dan kondisi hamil trimester akhir dapat meningkatkan kadar RDW.(51)

Secara tradisional RDW hanya digunakan untuk menyingkirkan diagnosis banding anemia, kelainan hematopoiesis, kelainan eritrosit kongenital, dan kelainan sistem hematologi lainnya. Akan tetapi, penelitian-penelitian pada beberapa tahun terakhir mulai menunjukkan implikasi klinis RDW selain pada gangguan sistem hematologi. Namun, studi terbaru menemukan bahwa RDW tinggi sangat terkait dengan risiko aterosklerosis, penyakit jantung iskemik, gagal jantung akut dan kronis, hipertensi, dan

penyakit radang usus. Penggunaan RDW dalam diagnosis tumor ganas dan penilaian metastasis tumor baru-baru ini menarik banyak perhatian. Studi terkait terutama berfokus pada kanker endometrium, kanker hati, dan kanker ovarium. Sebuah laporan terbaru menemukan bahwa peningkatan RDW dikaitkan dengan metastasis kanker payudara. Sementara itu, dilaporkan bahwa nilai RDW juga berhubungan dengan stadium kanker pada pasien. Namun, hubungan antara RDW dan karakteristik klinis pada kanker kolorektal metastatik belum pernah dilaporkan.[7, 54]

Peran RDW dalam membedakan antara kanker dari saluran kolorektal yang berbeda, serta kegunaannya untuk memprediksi hasil, belum ditetapkan. Spell et al. meneliti 225 pasien dengan kanker kolon dan 487 kontrol untuk menyelidiki perbedaan hitung darah lengkap antara tumor kanan (127 pasien, sekum, kolon asendens dan transversal) dan sisi kiri (98 pasien, kolon desenden dan sigmoid), tanpa termasuk kanker rektum. Di antara pasien dengan kanker kolon 69% mengalami peningkatan RDW, dibandingkan dengan 12% pada kelompok kontrol. Selain itu, perbedaan yang signifikan secara statistik ditemukan pada kasus dengan peningkatan RDW antara tumor sisi kanan (84%) dan sisi kiri (50%). Nilai median RDW pada tumor sisi kanan adalah 16,2%, mirip dengan nilai yang diamati dalam penelitian fancellu et al. Hal ini dikarenakan salah satunya dari struktur anatomi kolon kanan dan kolon kiri yang berbeda, dimana kolon kanan lebih besar sehingga massa tumor kanan seringkali tumbuh secara diam tanpa menimbulkan gejala klinis. Diperkirakan bahwa interval waktu antara onset kanker dan manifestasi klinis bervariasi antara 4,8 tahun dan 5,8 tahun. Selama pertumbuhan, lesi menjadi ulserasi dan berdarah. Perdarahan kronis menyebabkan kehilangan zat besi dan dengan demikian mengakibatkan anemia mikrositik kronis.[55, 56]

Hasil studi Cheng et al menunjukkan bahwa RDW pre operasi yang tinggi merupakan faktor prediktif negatif untuk kelangsungan hidup pasien dengan KKR stadium I atau II. Diketahui bahwa tumor ganas menginduksi peradangan kronis dan status malnutrisi, yang selanjutnya membahayakan

kualitas hidup dan harapan hidup pasien. Beberapa penelitian melaporkan bahwa pada penyakit kanker atau inflamasi, kadar RDW berhubungan erat dengan sitokin proinflamasi seperti interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, dan fragmen sitokeratin 19, dan biomarker inflamasi termasuk laju sedimentasi eritrosit (ESR) dan C-reaktif protein (CRP). Peradangan kronis yang ditimbulkan oleh kanker menyebabkan produksi eritropoietin yang tidak memadai, penekanan eritropoiesis, malnutrisi, peningkatan stres oksidatif, dan cachexia. Temuan ini menyiratkan bahwa peningkatan RDW dapat mencerminkan respons inflamasi, status malnutrisi, dan peningkatan stres oksidatif, sehingga mengarah pada hipotesis bahwa RDW tinggi dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk.[57]

Hasil studi Li et al menunjukkan peningkatan abnormal RDW-CV pada pasien dengan kanker kolorektal tidak hanya terkait dengan usia lanjut (>62 tahun), serosa yang terinfiltrasi, metastasis kelenjar getah bening, stadium III dan IV, dan adhesi jaringan di sekitarnya, tetapi juga berkorelasi positif dengan CEA dan CA19-9. Lebih penting lagi, peningkatan RDW-CV yang abnormal dikaitkan dengan prognosis yang buruk dan kelangsungan hidup pasien dan secara signifikan menurunkan *overall survival* dan *disease free survival* pasien dengan peningkatan CEA. Disarankan bahwa RDW tidak hanya dapat digunakan sebagai penanda molekuler untuk peringatan dini pasien kanker kolorektal, tetapi juga dapat dikombinasikan dengan CEA untuk indikator evaluasi DFS (*disease free survival*) dan OS (*overall survival*) pasien, dan untuk evaluasi prognosis individu pasien.[58]