

BAB I

PENDAHULUAN

1. Latar Belakang Masalah

Kanker kolorektal (KKR) merupakan masalah kesehatan masyarakat yang signifikan, menempati peringkat ketiga sebagai kanker yang paling sering didiagnosis dan kedua yang paling mematikan secara global. Dengan perkiraan kasus baru mencapai 1,93 juta pada tahun 2020, beban penyakit ini diproyeksikan akan terus meningkat tajam, berpotensi melampaui 2,5 juta kasus per tahun pada tahun 2035. Meskipun negara-negara berpendapatan tinggi telah menstabilkan angka insidensi melalui program skrining yang efektif, tren di negara-negara berkembang-termasuk Indonesia-menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam insidensi dan mortalitas dari tahun ke tahun. Di Indonesia, KKR menempati urutan keempat berdasarkan prevalensi, menyumbang sekitar 8,6% dari total kasus baru kanker pada tahun 2020, atau setara dengan 34.189 kasus baru. Situasi ini diperparah dengan kenyataan bahwa sebagian besar pasien di negara-negara berkembang sering didiagnosis pada stadium menengah hingga lanjut, yang secara langsung berdampak pada prognosis yang lebih buruk (Hossain S et al., 2022; Objectives L.,2024).

Penentuan stadium klinis KKR secara tradisional mengandalkan sistem Tumor, Node, Metastasis (TNM). Meskipun TNM adalah standar emas untuk panduan terapi, sistem ini berfokus terutama pada karakteristik tumor anatomis lokal, dan terbukti memiliki keterbatasan dalam memprediksi prognosis yang tepat, karena sering ditemukan variasi substansial dalam hasil klinis di antara pasien yang berada dalam stadium TNM yang sama. Keterbatasan ini menyoroti kebutuhan mendesak untuk mengidentifikasi indikator prognostik tambahan yang dapat mengukur respons inang terhadap penyakit, terutama inflamasi sistemik, yang kini diakui sebagai ciri khas penting yang mendorong pertumbuhan, proliferasi, dan metastasis tumor (Hossain S et al.,2022; Sung H, Ferlay J.,2021).

Menanggapi tantangan ini, biomarker yang berasal dari hitungan darah rutin telah menjadi fokus penelitian karena kemudahan akses dan sifatnya yang hemat biaya. Di antara biomarker ini, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) dan Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) telah diakui secara luas sebagai proksi sederhana dan obyektif untuk respons inflamasi sistemik. NLR yang tinggi mencerminkan aktivitas neutrofil yang tinggi-yang mempromosikan invasi dan metastasis-dan aktivitas limfosit yang rendah-yang menandakan gangguan imunitas anti-kanker. Sementara itu, PLR yang tinggi menunjukkan peran platelet yang diaktifkan dalam mendukung angiogenesis dan metastasis tumor. Sejumlah penelitian telah mengkonfirmasi bahwa NLR tinggi (≥ 3.0) dan PLR tinggi (≥ 160)

merupakan faktor risiko independen untuk hasil klinis yang buruk, khususnya pada KKR Stadium III dan IV, tetapi tidak signifikan pada stadium awal (I dan II) (A RK and V AKA.,2020; Beal EW and Cloyd JM.,2021).

Lebih lanjut, munculnya biomarker yang lebih terintegrasi menggarisbawahi upaya untuk menangkap kompleksitas interaksi inang-tumor. Neutrophil-Hemoglobin Lymphocyte Ratio (NHLR) adalah biomarker baru yang menggabungkan hitungan neutrofil dan limfosit dengan kadar Hemoglobin (Hb), yang berfungsi sebagai indikator komprehensif terhadap status inflamasi, imunitas, dan status hematologis/nutrisi pasien. Masuknya Hemoglobin sangat relevan karena anemia adalah temuan yang umum dan sangat terkait dengan KKR stadium lanjut (T-class tinggi), yang berperan dalam memprediksi prognosis yang buruk (Beal EW and Cloyd JM.,2021). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa NHLR memiliki kemampuan prediksi yang lebih unggul dibandingkan dengan NLR dan PLR dalam memprediksi baik lokasi tumor (kolon vs. rektum) maupun, yang lebih krusial, dalam membedakan stadium (awal vs. lanjut) pada KKR (Purnomo H et al.,2023).

Oleh karena itu, penelitian yang komprehensif diperlukan untuk memvalidasi dan membandingkan NLR, PLR, dan NHLR sebagai prediktor prognostik KKR, terutama dalam konteks stratifikasi risiko berdasarkan lokasi tumor (sisi kanan versus sisi kiri/rektum), stadium, dan derajat diferensiasi histopatologi. Pemahaman yang lebih mendalam mengenai hubungan kompleks ini akan memberikan wawasan penting untuk mengoptimalkan strategi terapi dan pengawasan pasca-operasi, terutama di lingkungan sumber daya terbatas di mana ketersediaan diagnostik molekuler canggih masih menjadi tantangan.

2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah diuraikan mengenai keterbatasan sistem TNM dalam memprediksi prognosis secara komprehensif, perlunya biomarker yang terjangkau, dan peran unik NLR, PLR, serta NHLR sebagai penanda inflamasi sistemik, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

- Apakah terdapat hubungan yang bermakna antara biomarker Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) dengan lokasi kanker kolorektal (KKR) (kolon dan rektum)?
- Apakah terdapat hubungan yang bermakna antara biomarker Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) dengan lokasi kanker kolorektal (KKR) (kolon dan rektum)?

- Apakah terdapat hubungan yang bermakna antara biomarker Neutrophil-Hemoglobin Lymphocyte Ratio (NHLR) dengan lokasi kanker kolorektal (KKR) (kolon dan rektum)?
- Apakah terdapat hubungan yang bermakna antara biomarker Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) dengan stadium klinis kanker kolorektal (KKR) (stadium non metastasis dan metastasis)?
- Apakah terdapat hubungan yang bermakna antara biomarker Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) dengan stadium klinis kanker kolorektal (KKR) (stadium non metastasis dan metastasis)?
- Apakah terdapat hubungan yang bermakna antara biomarker Neutrophil-Hemoglobin Lymphocyte Ratio (NHLR) dengan stadium klinis kanker kolorektal (KKR) (stadium non metastasis dan metastasis)?
- Apakah terdapat hubungan yang bermakna antara biomarker Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) dengan derajat diferensiasi histopatologi kanker kolorektal (KKR) (well differentiated, moderately differentiated, dan poorly differentiated)?
- Apakah terdapat hubungan yang bermakna antara biomarker Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) dengan derajat diferensiasi histopatologi kanker kolorektal (KKR) (well differentiated, moderately differentiated, dan poorly differentiated)?
- Apakah terdapat hubungan yang bermakna antara biomarker Neutrophil-Hemoglobin Lymphocyte Ratio (NHLR) dengan derajat diferensiasi histopatologi kanker kolorektal (KKR) (well differentiated, moderately differentiated, dan poorly differentiated)?
- Apakah biomarker Neutrophil-Hemoglobin Lymphocyte Ratio (NHLR) menunjukkan keunggulan prediktif dibandingkan Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) dan Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) dalam membedakan antara lokasi, stadium, dan derajat diferensiasi histopatologi kanker kolorektal?

3. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini dibagi menjadi tujuan umum dan tujuan khusus yang disusun berdasarkan rumusan masalah yang ada dan didukung oleh relevansi klinis biomarker inflamasi sistemik dalam prognosis kanker kolorektal (KKR).

a. Tujuan Umum Penelitian

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk menganalisis apakah terdapat hubungan yang signifikan antara NLR (Neutrophil-Lymphocyte Ratio), PLR

(Platelet-Lymphocyte Ratio), dan NHLR (Neutrophil-Hemoglobin Lymphocyte Ratio) dengan lokasi tumor, stadium, dan derajat diferensiasi histopatologi kanker kolorektal (KKR).

b. Tujuan Khusus Penelitian

Tujuan khusus dari penelitian ini adalah:

- Untuk menganalisis apakah terdapat hubungan yang bermakna antara biomarker Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) dengan lokasi kanker kolorektal (KKR) (kolon dan rektum)?
- Untuk menganalisis apakah terdapat hubungan yang bermakna antara biomarker Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) dengan lokasi kanker kolorektal (KKR) (kolon dan rektum)?
- Untuk menganalisis apakah terdapat hubungan yang bermakna antara biomarker Neutrophil-Hemoglobin Lymphocyte Ratio (NHLR) dengan lokasi kanker kolorektal (KKR) (kolon dan rektum)?
- Untuk menganalisis apakah terdapat hubungan yang bermakna antara biomarker Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) dengan stadium klinis kanker kolorektal (KKR) (stadium non metastasis dan metastasis)?
- Untuk menganalisis apakah terdapat hubungan yang bermakna antara biomarker Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) dengan stadium klinis kanker kolorektal (KKR) (stadium non metastasis dan metastasis)?
- Untuk menganalisis apakah terdapat hubungan yang bermakna antara biomarker Neutrophil-Hemoglobin Lymphocyte Ratio (NHLR) dengan stadium klinis kanker kolorektal (KKR) (stadium non metastasis dan metastasis)?
- Untuk menganalisis apakah terdapat hubungan yang bermakna antara biomarker Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) dengan derajat diferensiasi histopatologi kanker kolorektal (KKR) (well differentiated, moderately differentiated, dan poorly differentiated)?
- Untuk menganalisis apakah terdapat hubungan yang bermakna antara biomarker Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) dengan derajat diferensiasi histopatologi kanker kolorektal (KKR) (well differentiated, moderately differentiated, dan poorly differentiated)?
- Untuk menganalisis apakah terdapat hubungan yang bermakna antara biomarker Neutrophil-Hemoglobin Lymphocyte Ratio (NHLR) dengan derajat diferensiasi histopatologi kanker kolorektal (KKR) (well differentiated, moderately differentiated, dan poorly differentiated)?
- Untuk menganalisis apakah biomarker Neutrophil-Hemoglobin Lymphocyte Ratio (NHLR) menunjukkan keunggulan prediktif dibandingkan Neutrophil-

Lymphocyte Ratio (NLR) dan Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) dalam membedakan antara lokasi, stadium, dan derajat diferensiasi histopatologi kanker kolorektal?

4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi signifikan, baik secara teoretis maupun praktis, dalam bidang onkologi bedah dan gastroenterologi, khususnya dalam manajemen kanker kolorektal (KKR).

a. Manfaat Teoritis Penelitian

Manfaat teoritis penelitian, antara lain :

- Penguatan bukti ilmiah terkait biomarker inflamasi pada KKR
Penelitian ini akan memperkaya literatur ilmiah mengenai hubungan antara penanda inflamasi sistemik (NLR dan PLR) serta penanda terintegrasi (NHLR) dengan karakteristik klinikopatologis kanker kolorektal, khususnya lokasi tumor, stadium, dan derajat diferensiasi histopatologi.
- Kontribusi terhadap pemahaman biologis progresi KKR
Dengan mengkaji hubungan NLR, PLR, dan NHLR dengan stadium dan derajat diferensiasi histopatologi, penelitian ini menegaskan peran respons inflamasi, status imun, dan kondisi hematologis inang dalam perkembangan dan agresivitas tumor kolorektal.
- Validasi komparatif biomarker
Penelitian ini memberikan dasar ilmiah untuk membandingkan kinerja NHLR dengan NLR dan PLR dalam kaitannya dengan lokasi tumor, stadium, dan derajat diferensiasi histopatologi KKR, sehingga berkontribusi pada pengembangan konsep biomarker yang lebih komprehensif dalam onkologi kolorektal.
- Relevansi kontekstual untuk populasi lokal
Dengan menggunakan sampel populasi lokal dan kriteria inklusi yang terkontrol, penelitian ini menyediakan bukti yang lebih kontekstual dan spesifik lokasi/etnis mengenai hubungan biomarker inflamasi dengan karakteristik tumor KKR, melengkapi variasi temuan studi internasional.

b. Manfaat Praktis Penelitian

Manfaat praktis penelitian, antara lain :

- Pemanfaatan biomarker yang mudah dan murah.
Karena NLR, PLR, dan NHLR dapat dihitung dari pemeriksaan darah rutin, hasil penelitian ini berpotensi mendukung pemanfaatan ketiga biomarker tersebut sebagai indikator tambahan yang sederhana dalam menilai karakteristik klinikopatologis KKR (lokasi tumor, stadium, dan derajat diferensiasi).
- Pendukung penilaian stadium dan karakter tumor.
Ditemukannya hubungan yang signifikan antara NLR, PLR, dan NHLR dengan:
 - Lokasi tumor (kolon vs rektum),
 - Stadium (non-metastasis vs metastasis), dan
 - Derajat diferensiasi histopatologi (well, moderately, dan poorly differentiated), dapat memberikan informasi tambahan bagi klinisi dalam memahami profil biologis tumor sebelum maupun setelah intervensi.
- Informasi tambahan bagi perencanaan klinis dan bedah
Jika terdapat hubungan antara biomarker inflamasi dengan lokasi tumor dan stadium lanjut, temuan ini dapat menjadi pertimbangan tambahan bagi tim klinis—termasuk ahli bedah—dalam memahami potensi kompleksitas kasus KKR, terutama pada stadium lanjut.
- Dasar pemilihan biomarker yang lebih relevan
Perbandingan antara NHLR, NLR, dan PLR akan memberikan dasar praktis bagi peneliti dan klinisi dalam memilih biomarker yang paling informatif terkait lokasi tumor, stadium, dan derajat diferensiasi histopatologi KKR.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

1. Kanker Kolorektal

a. Definisi Kanker Kolorektal

Kanker kolorektal (KKR) didefinisikan sebagai keganasan (kanker) yang berasal dari jaringan di dalam kolon dan rektum. Dalam konteks klasifikasi penyakit, KKR sering merujuk pada kombinasi kanker yang terjadi pada kolon, rektum, dan anus (menggunakan kode ICD-10 C18-C21) ketika dilakukan estimasi beban kanker secara keseluruhan. Kanker kolorektal secara histopatologi formal didefinisikan sebagai adenokarsinoma (Hossain S et al., 2022; Sadahiro S et al., 1998).

b. Epidemiologi Kanker Kolorektal

Kanker kolorektal merupakan masalah kesehatan masyarakat yang signifikan di seluruh dunia. Analisis statistik menunjukkan bahwa KKR masih memegang peringkat tinggi dalam hal insiden maupun mortalitas kanker secara global (Hossain S et al., 2022; Sung H, Ferlay J., 2021).

Secara global, KKR berada di peringkat ketiga sebagai tumor yang paling umum didiagnosis pada pria dan di peringkat kedua pada wanita. Berdasarkan estimasi GLOBOCAN 2020, KKR menempati posisi ketiga sebagai kanker yang paling sering didiagnosis, menyumbang 10,2% dari total insiden kanker di dunia, baik pada pria maupun wanita. Data GLOBOCAN 2012 mencatat sekitar 1,4 juta kasus baru KKR dan 694.000 kematian akibat KKR terjadi di seluruh dunia pada tahun tersebut. Laporan GLOBOCAN 2020 menunjukkan bahwa secara umum, insiden kanker meningkat seiring dengan peningkatan tingkat *Human Development Index* (HDI). Di Asia Timur, insiden KKR terjadi pada lebih dari 37,0 per 100.000 individu per tahun, menyebabkan sekitar 207.700 kematian tahunan. Meskipun tingkat kelangsungan hidup relatif 5 tahun untuk KKR telah meningkat selama beberapa dekade terakhir, KKR masih menjadi penyebab kematian terkait kanker ketiga secara global. Pada tahun 2020, diperkirakan hampir 10 juta kematian akibat kanker terjadi di seluruh dunia. KKR merupakan salah satu kanker utama yang berkontribusi terhadap mortalitas ini. Pada tahun 2020, KKR terdaftar sebagai penyebab mortalitas kanker terbanyak kelima pada pria dan kelima pada wanita di beberapa negara (Hossain S et al., 2022; Sung H, Ferlay J., 2021).

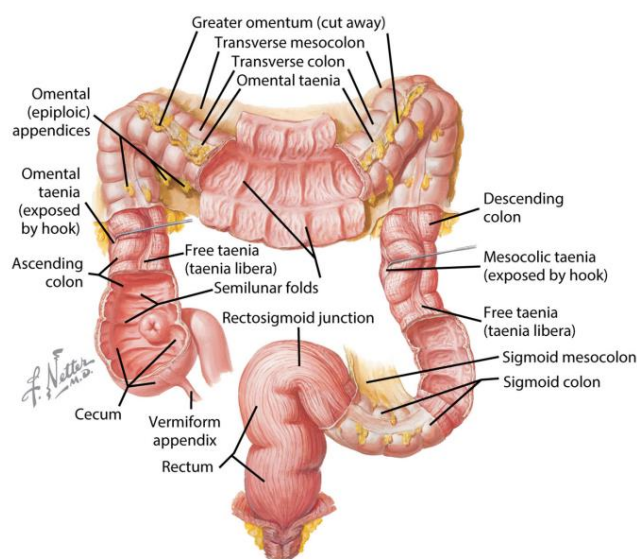
Di tingkat nasional, insiden kanker kolorektal berada di peringkat keempat, dengan persentase insiden 12,4% dari total kanker, dan persentase mortalitas

sebesar 6,7%. Di antara populasi Saudi, KKR terdaftar sebagai kanker paling umum kedua pada tahun 2007 (Hossain S et al., 2022; Sung H, Ferlay J.,2021).

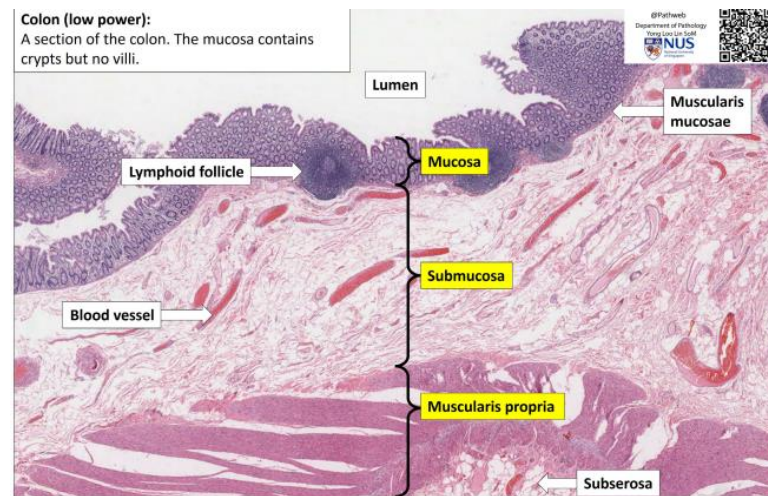
2. Anatomi dan Fisiologi Kolon dan Rektum

a. Anatomi Kolon dan Rektum

Kolon dan rektum adalah bagian dari saluran gastrointestinal bawah yang secara kolektif disebut usus besar. Panjang total usus besar diperkirakan sekitar 1,5 meter dengan diameter rata-rata sekitar 6,5 cm yang semakin mengecil mendekati anus. Pemahaman mendalam mengenai anatomi ini sangat penting, terutama dalam konteks kanker kolorektal (KKR), karena lokasi tumor secara langsung memengaruhi vaskularisasi, drainase limfatik (yang menentukan stadium metastasis), dan prognosis (Chaudhry SR et al 2025; Sulaiman S and Marciani L.,2019).



Gambar 1. Anatomi kolon dan rektum. Ilustrasi Netter dengan izin dari Elsevier Inc. Hak cipta dilindungi. www.netterimages.com.



Gambar 2. Mikroanatomi kolon.

1. Bagian-bagian Kolon dan Rektum

Usus besar, yang terdiri dari kolon dan rektum, membentang dari katup ileosekal hingga kanalis ani, dengan total panjang keseluruhan sekitar 1,5 meter dan diameter yang secara umum lebih besar dari usus halus, yaitu rata-rata sekitar 6,5 cm. Variasi panjang dan diameter di setiap segmennya memiliki implikasi klinis signifikan, terutama dalam konteks patogenesis dan manifestasi kanker kolorektal (KKR) (Chaudhry SR et al.,2025; Sulaiman S and Marciani L.,2019; Santucci NR.,2024).

a. Sekum

Sekum merupakan bagian awal usus besar yang berbentuk kantong. Anatomisnya yang paling lebar di antara semua segmen kolon menjadikannya memiliki diameter terbesar, mampu mencapai 9 cm, meskipun panjangnya relatif pendek, yakni sekitar 6 cm. Karena diameternya yang lebar dan dindingnya yang relatif tipis, tumor yang berkembang di sekum (kolon kanan) seringkali terdeteksi pada stadium lanjut, karena gejala obstruksi dan perubahan kebiasaan buang air besar (BAB) baru muncul ketika massa tumor sudah sangat besar (Chaudhry SR et al 2025; Sulaiman S and Marciani L.,2019).

b. Kolon Asenden

Segmen ini bergerak ke atas dari sekum hingga mencapai lengkungan di bawah hati (fleksura hepatica). Kolon asenden memiliki panjang rata-rata 20 hingga 25 cm. Tumor pada lokasi ini disuplai oleh Arteri Mesenterika Superior, dan pola

drainase vaskular serta limfatiknya membedakannya secara biologis dari tumor kolon kiri, yang mungkin berkorelasi dengan perbedaan histopatologi yang diteliti dalam tesis ini (Chaudhry SR et al 2025; Sulaiman S and Marciani L.,2019).

c. Kolon Transversum

Kolon transversum adalah bagian terpanjang, membentang melintang di perut. Panjangnya dapat berkisar antara 40 hingga 50 cm. Bagian ini merupakan zona transisi suplai darah antara Arteri Mesenterika Superior dan Inferior. Tumor yang terletak di segmen ini dapat menunjukkan karakteristik gabungan antara KKR kolon kanan dan kiri (Chaudhry SR et al 2025; Sulaiman S and Marciani L.,2019).

d. Kolon Desenden

Segmen ini menurun dari fleksura lienalis hingga kolon sigmoid, dengan panjang rata-rata sekitar 25 cm. Kolon desenden memiliki diameter yang cenderung lebih kecil dibandingkan kolon asenden. Akibat diameter lumen yang lebih sempit, tumor yang tumbuh di sini (kolon kiri) lebih mungkin menyebabkan gejala obstruksi dini dan perubahan pola BAB yang signifikan (Chaudhry SR et al 2025; Sulaiman S and Marciani L.,2019).

e. Kolon Sigmoid

Kolon sigmoid adalah segmen akhir kolon, membentuk lekukan menyerupai huruf 'S' dengan panjang sekitar 40 hingga 45 cm. Bagian ini merupakan bagian yang paling sempit dan *mobile* (intraperitoneal). Kolon sigmoid merupakan salah satu lokasi KKR yang paling umum. Kekhususan anatomis ini memengaruhi strategi bedah dan risiko penyebaran local (Chaudhry SR et al 2025; Sulaiman S and Marciani L.,2019).

f. Rektum

Rektum membentang dari akhir kolon sigmoid hingga kanalis ani, dengan panjang total rata-rata 15 cm. Secara klinis, rektum dibagi menjadi tiga bagian yang masing-masing memiliki implikasi metastasis dan terapeutik yang berbeda (seperti yang relevan dalam penentuan stadium KKR) (Chaudhry SR et al 2025; Sulaiman S and Marciani L.,2019).

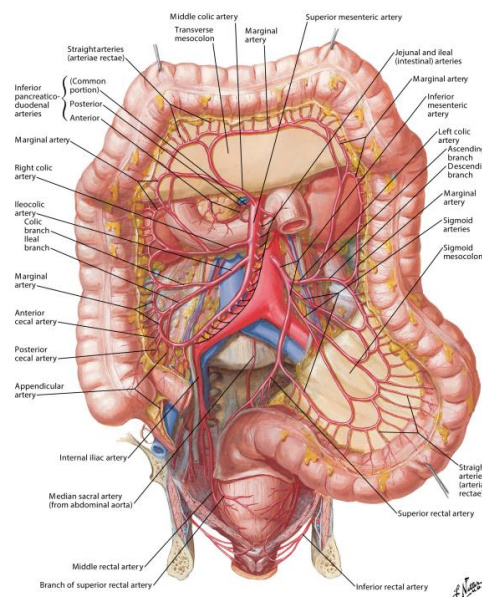
- Rektum 1/3 Proksimal: Kira-kira 5 cm pertama, yang sebagian tertutup serosa (peritoneum).
- Rektum 1/3 Media: Kira-kira 5 cm di tengah, yang seluruhnya retroperitoneal.

- Rektum 1/3 Distal: Kira-kira 5 cm terakhir, yang juga retroperitoneal dan berakhir di kanalis ani.

Pembagian rektum ini sangat krusial dalam staging dan penatalaksanaan KKR karena tumor yang terletak di rektum 1/3 distal memiliki jalur drainase limfatik yang lebih luas (termasuk kelenjar getah bening inguinal dan iliaka eksterna) dan seringkali memerlukan terapi neoadjuvan (kemoradiasi) sebelum pembedahan, yang mana kondisi inflamasi (tercermin dari rasio NLR, PLR, dan NHLR) pasien dapat memengaruhi respons terhadap terapi ini (Chaudhry SR et al 2025; Sulaiman S and Marciani L.,2019).

2. Vaskularisasi

Vaskularisasi kolon dan rektum membagi usus besar secara klinis menjadi belahan kanan (midgut) dan kiri (hindgut), yang sangat penting untuk memahami pola metastasis dan penyebaran KKR (Chaudhry SR et al 2025; Sulaiman S and Marciani L.,2019).



Gambar 3. Vaskularisasi kolon dan anorektum. Ilustrasi Netter dengan izin dari Elsevier Inc. Hak cipta dilindungi. www.netterimages.com.

a. Arteri

Kolon kanan (sekum, kolon asenden, 2/3 proksimal kolon transversum): disuplai oleh cabang-cabang dari arteri mesenterika superior.

- Arteri ileokolika : suplai sekum dan kolon asenden proksimal.
- Arteri kolika kanan : suplai kolon asenden.
- Arteri kolika media : suplai kolon transversum.

Kolon kiri dan rektum proksimal (1/3 distal kolon transversum, kolon desenden, kolon sigmoid, rektum 1/3 proksimal) : disuplai oleh cabang-cabang dari arteri mesenterika inferior.

- Arteri kolika kiri : suplai kolon desenden.
- Arteri sigmoidal : suplai kolon sigmoid.
- Arteri rektal superior : suplai rektum proksimal.

Kanalisan ani : disuplai oleh cabang terminal arteri rektal superior dan inferior (anorektal) dengan kontribusi dari arteri sakral media.

b. Vena

Drainase vena mengikuti pola arteri dan bermuara ke sistem vena porta.

- Vena mesenterika superior : Menerima darah dari kolon kanan.
- Vena mesenterika inferior : Menerima darah dari kolon kiri dan rektum proksimal.
- Vena iliaka interna : menerima kontribusi tambahan dari rektum distal.
- Relevansi KKR : Drainase vena ke sistem portal menjelaskan mengapa liver (hati) adalah lokasi metastasis hematogen yang paling umum pada KKR.

c. Limfe

Drainase limfatik adalah jalur utama penyebaran metastasis lokal dan regional (KGB/Staging N) pada KKR, yang merupakan penentu utama staging tumor (TNM).

Kolon dan rektum 1/3 proksimal : drainase terjadi melalui limfatik submukosa dan intramural ke kelenjar getah bening (KGB) regional di sepanjang pembuluh darah arteri (perikolika, intermediet, dan utama).

Rektum:

- KGB presakral dan KGB iliaka interna.
- Rektum 1/3 distal dan kanalisan ani : juga dapat mengalir ke KGB inguinal.

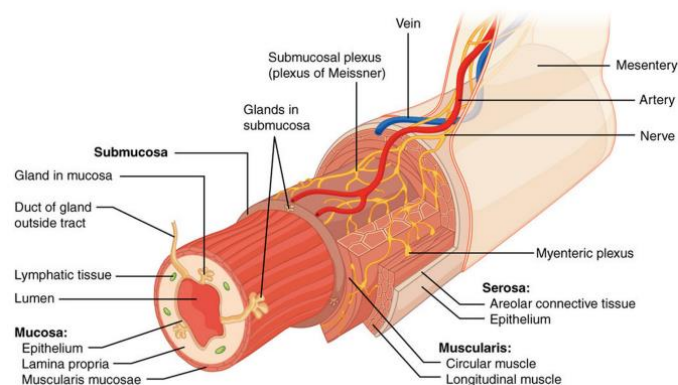
Lokasi tumor di rektum 1/3 distal (bawah) memiliki risiko metastasis limfatik yang lebih luas ke KGB inguinal dan iliaka eksterna, yang berkorelasi dengan morbiditas bedah dan rekurensi lokoregional yang lebih besar.

3. Inervasi

Inervasi kolon dan rektum melibatkan sistem saraf ekstrinsik (otonom) dan intrinsik (enteric nervous system/ENS), yang mengontrol motilitas dan sekresi.

- Sistem Saraf Otonom Ekstrinsik :
 - Simpatis: Berasal dari segmen T6-T12 dan L1-L3.
 - Fungsi: Menghasilkan inhibisi tonik pada otot kolon non-sfingter. Ia juga bersifat eksitatori (menstimulasi) pada otot sfingter, seperti sfingter ani interna. Neurotransmitter utamanya adalah Norepinefrin.
 - Parasimpatis:
 - Kolon kanan dan transversum disuplai oleh divisi posterior nervus vagus.
 - Kolon kiri dan distal disuplai oleh nervus sakral (S2-S4).
 - Fungsi : Secara dominan stimulatori terhadap motilitas dan sekresi.
- Sistem saraf intrinsik terdiri dari Pleksus Auerbach (Mienterik) dan Pleksus Meissner (Submukosa). Pleksus ini memediasi peristaltik kolon.

Invasi saraf (perineural invasion) oleh sel kanker adalah jalur penyebaran lokal yang memengaruhi prognosis. Selain itu, gangguan pada inervasi dapat menyebabkan disfungsi motilitas yang sering menyertai KKR (Chaudhry SR et al 2025; Santucci NR.,2024).



Gambar 4. Inervasi kolon dan rektum. OpenStax College, Rice University, CC BY 3.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/3.0>, via Wikimedia Commons.

b. Fisiologi Kolon dan Rektum

Fungsi utama kolon meliputi absorpsi air dan elektrolit, pembentukan dan penyimpanan material fekal, propulsi massa, dan proteksi/pertahanan imun (Chaudhry SR et al 2025; Santucci NR.,2024).

1. Absorpsi: Kolon mengabsorpsi air, natrium, dan elektrolit dari sisa makanan. Kolon dapat mengabsorpsi hingga 400 mEq Na⁺/hari, yang meningkat dengan adanya Aldosteron.
2. Motilitas (Propulsi dan Penyimpanan): Kolon bertanggung jawab untuk gaya propulsif usus besar. Motilitas ini diatur oleh refleks seperti refleks gastrokolik (peningkatan motilitas kolon setelah makan). Kontraksi otot sirkular dan taenia coli membentuk haustra yang merupakan ciri khas kolon dan berfungsi dalam segmenasi serta penyimpanan.
3. Defekasi: Rektum berfungsi sebagai reservoir feses. Proses defekasi adalah operasi terkoordinasi antara kekuatan propulsif kolon dan relaksasi/kontraksi otot anorektal (sfingter ani interna/IAS dan eksterna/EAS). Sfingter ani interna (involunter) relaksasi sebagai respons terhadap distensi rektal (refleks inhibisi recto-anal), sementara Sfingter Ani Eksterna (volunter) adalah yang mengontrol kontinen (menahan) dan evakuasi.

3. Etiologi dan Faktor Resiko Kanker Kolorektal

a. Etiologi Kanker Kolorektal

Etiologi kanker kolorektal (KKR) adalah multifaktorial, melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik, lingkungan, dan respons inflamasi sistemik. Progresi KKR sering mengikuti model genetik yang dikenal sebagai urutan adenoma-karsinoma (*adenoma-carcinoma sequence*). Proses ini melibatkan perubahan genetik (*genetic alterations*) yang mendorong perkembangan tumor kolorektal (Hossain S et al., 2022; Edna T herald and Lydersen S.,2016).

b. Faktor Resiko Kanker Kolorektal

1. Faktor Risiko yang Tidak Dapat Dimodifikasi

Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi melibatkan karakteristik yang bersifat genetik atau demografis yang inheren pada pasien :

a. Usia

Usia yang semakin tua secara umum diakui sebagai faktor risiko untuk sebagian besar kanker. Dalam KKR, usia yang lebih tua sering dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk. Namun, penelitian menunjukkan bahwa usia muda saat diagnosis justru menjadi faktor risiko untuk KKR yang lebih agresif (*aggressive CRC*), terutama pada klasifikasi *staging* N (kelenjar getah bening) dan M (metastasis), dengan rasio *odds* (ORs) berkisar antara 1,80 hingga 1,93 untuk diagnosis sebelum usia 50 tahun dibandingkan diagnosis pada usia 80 tahun ke atas. Data klinis menunjukkan bahwa usia rata-rata (*mean age*) pasien KKR berada di sekitar 58 hingga 65 tahun (Hossain S et al., 2022; Edna T herald and Lydersen S.,2016).

b. Riwayat Keluarga dan Sindrom Genetik

Perubahan genetik adalah dasar dari perkembangan tumor kolorektal. Model genetik untuk tumorigenesis kolorektal telah dikembangkan, yang melibatkan perubahan genetik spesifik selama pengembangan tumor. Riwayat keluarga telah diselidiki kaitannya dengan kekambuhan kanker (*cancer recurrence*) dan kelangsungan hidup (*survival*) di antara pasien KKR stadium III. Meskipun demikian, beberapa penelitian menunjukkan bahwa riwayat keluarga bukanlah faktor penentu yang signifikan terhadap kelas TNM tumor (Hossain S et al., 2022; Sung H, Ferlay J.,2021).

2. Faktor Risiko yang Dapat Dimodifikasi

Faktor risiko yang dapat dimodifikasi terutama berkaitan dengan diet dan gaya hidup, yang dapat memengaruhi risiko KKR secara signifikan :

a. Diet

Pola diet dapat memengaruhi mikrobiota usus (*gut microbiota*). Interaksi antara genom, metabolom, dan mikrobiom memiliki peran penting dalam KKR.

Perubahan dalam pola diet merupakan salah satu faktor yang dinilai berdampak pada risiko KKR di tingkat populasi (misalnya di Amerika Serikat). Dalam konteks kanker lambung (non-kardia), asupan buah yang rendah (*low fruit intake*) dan konsumsi daging olahan (*processed meat*) serta daging/ikan yang dipanggang atau dibakar (*grilled or barbecued meat and fish*) dapat meningkatkan risiko (Hossain S et al., 2022; Sung H, Ferlay J.,2021).

b. Gaya Hidup (Lifestyle)

Gaya hidup memainkan peran penting dalam beban KKR secara global.

- Aktivitas fisik : Aktivitas fisik telah terbukti memiliki peran dalam pencegahan kanker usus besar (*colon cancer prevention*) berdasarkan analisis meta.
- Merokok (Smoking) : Merokok merupakan faktor risiko yang terkait dengan KKR, dengan risiko yang bervariasi berdasarkan sub-situs anatomis dan jenis kelamin. Merokok juga merupakan faktor risiko yang ditetapkan untuk kanker lambung non-kardia, dan sebuah meta-analisis mengaitkan merokok dengan KKR.
- Konsumsi alkohol : Konsumsi alkohol dikaitkan dengan risiko KKR, dan sebuah meta-analisis menemukan hubungan secara keseluruhan dan hubungan *dose-response* antara minum alkohol dan risiko KKR. Alkohol juga merupakan faktor risiko untuk kanker lambung non-kardia.
- Obesitas : Obesitas dikaitkan dengan risiko kanker melalui mekanisme biologis tertentu. Penelitian telah mengevaluasi dampak perubahan status berat badan pada risiko kanker usus besar. Kelebihan berat badan (*excess body weight*) juga dapat meningkatkan risiko kanker (Hossain S et al., 2022; Sung H, Ferlay J.,2021).

3. Patogenesis Kanker Kolorektal

Patogenesis kanker kolorektal, terdiri dari 4 tahap.

a. Tahap Inisiasi

Berdasarkan perkembangan ilmu molekuler dan berbagai temuan penelitian terkini, proses awal terjadinya tumor pada kanker kolorektal dipahami melibatkan tiga jalur utama karsinogenesis, yaitu jalur *chromosomal instability* (CIN), jalur *microsatellite instability* (MSI) atau *mismatch repair* (MMR), serta jalur *CpG island methylator phenotype* (CIMP) atau *serrated pathway*. Ketiga jalur ini berkontribusi terutama pada fase inisiasi, yakni tahap ketika sel epitel kolon yang

semula normal mulai mengalami perubahan genetik dan epigenetik yang menetap. Selain ketiga jalur tersebut, terdapat pula satu poros lintas-jalur berupa inflamasi sistemik–anemia–disregulasi imun, yang berperan penting pada fase promosi, progresi, hingga metastasis. Seluruh mekanisme ini bekerja di atas dasar kerentanan biologis yang ditentukan oleh kombinasi faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi (Hossain S et al., 2022; Lydersen SJ., 2020).

Ketiga jalur molekuler utama tersebut berkontribusi terhadap terjadinya perubahan genetik dan/atau epigenetik yang memegang peranan sentral pada tahap inisiasi kanker kolorektal (Fearon & Vogelstein, 1990; Lengauer et al., 1998). Pada tahap ini, jalur CIN ditandai oleh akumulasi mutasi bertahap pada gen-gen kunci seperti *APC*, *KRAS*, dan *TP53*, yang mengakibatkan aktivasi jalur sinyal Wnt/ β -catenin serta MAPK/PI3K. Aktivasi jalur tersebut mendorong proliferasi sel epitel secara berlebihan disertai hilangnya kontrol terhadap proses apoptosis.

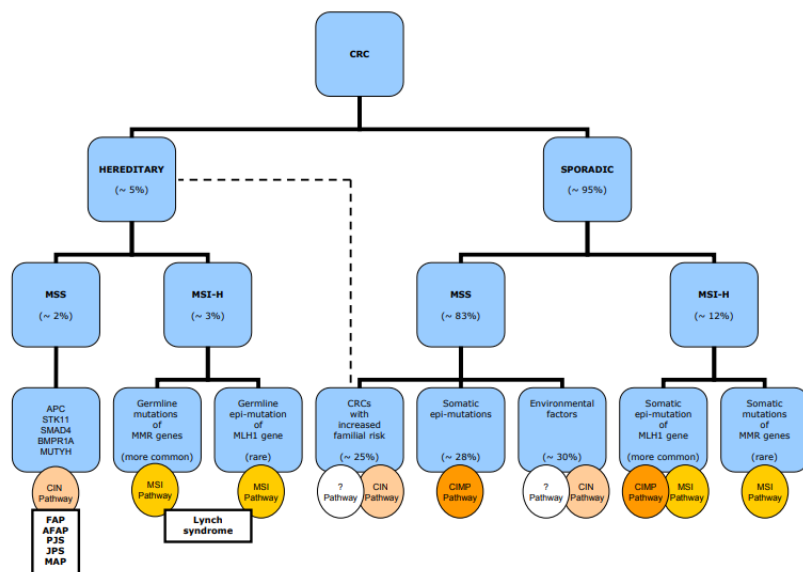
Sementara itu, jalur MSI/MMR terjadi akibat kegagalan sistem perbaikan DNA *mismatch*, yang melibatkan gen *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, dan *PMS2*. Kerusakan sistem ini menyebabkan akumulasi mutasi pada daerah mikrosatelit, yang selanjutnya mengganggu regulasi siklus sel dan stabilitas genom. Berbeda dengan kedua jalur tersebut, jalur CIMP atau *serrated pathway* bersifat dominan epigenetik, ditandai oleh hipermetilasi luas pada wilayah promotor gen penekan tumor seperti *p16* dan *MLH1*. Jalur ini sering disertai mutasi *BRAF* dan umumnya berawal dari lesi serrated pada kolon. Ketiga jalur tersebut merupakan pintu masuk utama terbentuknya sel pra-neoplastik berupa adenoma, yang menjadi dasar perkembangan kanker kolorektal (Hossain S et al., 2022).

Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, seperti usia lanjut dan riwayat keluarga, berperan dominan terutama pada jalur CIN dan MSI/MMR. Peningkatan usia berhubungan erat dengan akumulasi mutasi genetik serta penurunan efektivitas sistem perbaikan DNA, yang pada akhirnya meningkatkan risiko terjadinya instabilitas kromosom dan instabilitas mikrosatelit (Lengauer et al., 1998). Pada individu dengan predisposisi genetik, mutasi germline pada gen *APC* dapat mengaktifkan jalur CIN, sedangkan mutasi pada gen *mismatch repair* seperti *MLH1* dan *MSH2* memicu jalur MSI/MMR, sebagaimana ditemukan pada kasus *familial adenomatous polyposis* dan *Lynch syndrome* (Boland & Goel, 2010).

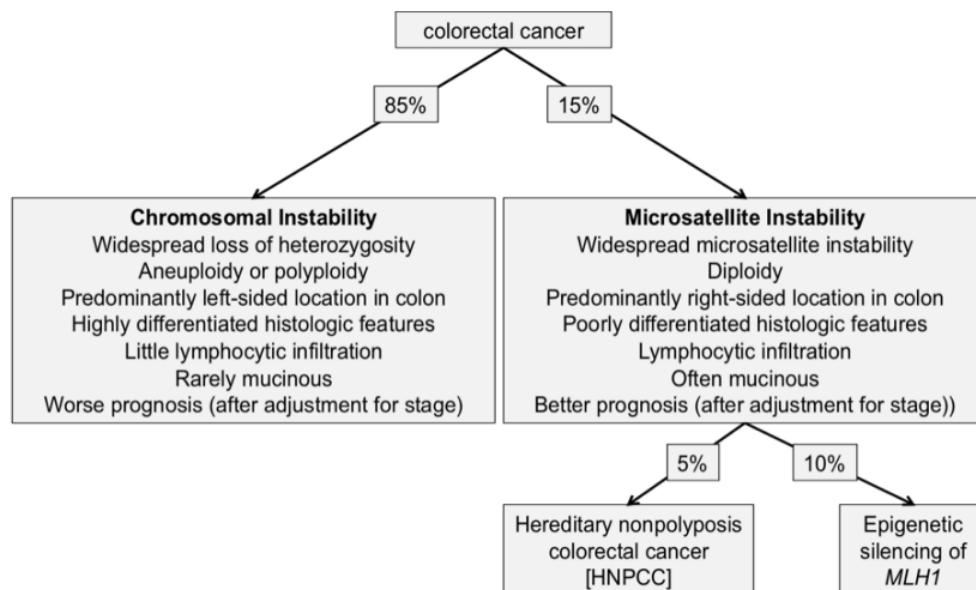
Sebaliknya, faktor risiko yang dapat dimodifikasi—termasuk pola diet tinggi lemak dan rendah serat, obesitas, kebiasaan merokok, serta konsumsi alkohol—lebih sering dikaitkan dengan perubahan epigenetik, khususnya pada jalur CIMP. Faktor-faktor tersebut dapat memengaruhi pola metilasi DNA dan menyebabkan *silencing* gen supresor tumor melalui hipermetilasi *CpG island* (Toyota et al., 1999; Issa, 2004). Merokok secara khusus memiliki hubungan yang kuat dengan

terjadinya mutasi *BRAF* dan peningkatan fenotipe CIMP, yang merupakan ciri khas *serrated pathway* pada kanker kolorektal sporadik (Ogino et al., 2009).

Selain faktor-faktor tersebut, inflamasi kronik dan perubahan mikrobiota usus turut berperan dalam modulasi ketiga jalur molekuler kanker kolorektal. Inflamasi kronik dapat menyebabkan stres oksidatif dan kerusakan DNA berulang, yang memicu mutasi genetik pada jalur CIN dan MSI/MMR, sekaligus memodulasi perubahan epigenetik pada jalur CIMP (Terzić et al., 2010). Dengan demikian, interaksi antara faktor risiko lingkungan dan biologis berkontribusi secara sinergis terhadap heterogenitas molekuler kanker kolorektal.



Gambar 5. Molecular pathways pada tumorigenesis kanker kolorektal. CRC, colorectal cancer; MSS, microsatellite stable; MSI-H, high level microsatellite instability; FAP, familial adenomatous polyposis; AFAP, attenuated FAP; PJS, Peutz-Jeghers syndrome; JPS, Juvenile Polyposis Syndrome.



Gambar 6. Dua pathway genetik kanker kolorektal (modifikasi dari de la Chapelle, NEJM 2003 [176]).

b. Tahap Promosi

Memasuki tahap promosi, sel pra-neoplastik yang telah terinisiasi tidak lagi hanya bertahan hidup, tetapi mengalami proliferasi dan ekspansi klonal yang dipertahankan oleh inflamasi kronik dan perubahan dinamis pada tumor microenvironment (TME). Lingkungan mikro tumor pada fase ini ditandai oleh aktivasi sel-sel imun innate dan adaptif, termasuk neutrofil, makrofag, limfosit, serta interaksi dengan trombosit dan sel stroma. Aktivasi sel-sel tersebut menyebabkan pelepasan berbagai mediator proinflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), IL-8, transforming growth factor- β (TGF- β), serta peningkatan ekspresi cyclooxygenase-2 (COX-2) yang menghasilkan prostaglandin E2 (PGE2). Mediator-mediator ini secara simultan menstimulasi proliferasi sel tumor, angiogenesis, dan immunosupresi terhadap respons imun antitumor adaptif (Hossain et al., 2022).

Perubahan pada TME tersebut tercermin secara sistemik melalui perubahan komponen darah perifer. Terjadi peningkatan jumlah neutrofil dan trombosit, disertai penurunan jumlah limfosit, yang tercermin dalam peningkatan neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) dan platelet-lymphocyte ratio (PLR). Selain itu, inflamasi kronik dan perdarahan mikro dari mukosa kolon berkontribusi terhadap penurunan kadar hemoglobin (Hb). Kombinasi antara neutrofil tinggi, limfosit rendah, dan anemia ini terintegrasi dalam neutrophil-hemoglobin-lymphocyte ratio (NHLR),

yang memberikan gambaran lebih komprehensif mengenai inflamasi, status imun, dan oksigenasi jaringan pada fase promosi kanker kolorektal (Hossain et al., 2022).

Tahap Promosi pada Jalur Chromosomal Instability (CIN)

Pada jalur chromosomal instability (CIN), tahap promosi kanker kolorektal diawali oleh terbentuknya tumor microenvironment yang proinflamasi, sebagai konsekuensi dari akumulasi mutasi genetik awal, terutama pada gen *APC*, yang diikuti oleh aktivasi *KRAS* dan inaktivasi *TP53*. Aktivasi jalur Wnt/ β -catenin secara persisten meningkatkan sekresi sitokin proinflamasi seperti IL-6 dan TNF- α , yang mendorong proliferasi sel tumor, angiogenesis, dan supresi apoptosis (Fearon & Vogelstein, 1990; Lengauer et al., 1998).

TME yang proinflamasi pada jalur CIN ditandai oleh dominasi sel imun innate, khususnya neutrofil dan makrofag, serta aktivasi trombosit. Kondisi ini berkontribusi terhadap immunosupresi lokal dan mendukung pertumbuhan tumor. Secara sistemik, keadaan tersebut tercermin sebagai peningkatan neutrofil dan trombosit serta penurunan limfosit, yang menyebabkan peningkatan nilai NLR dan PLR. Selain itu, inflamasi kronik dan perdarahan mikro dari mukosa kolon menyebabkan penurunan kadar hemoglobin, sehingga meningkatkan nilai NHLR pada tahap promosi jalur CIN (Terzić et al., 2010; Grivennikov et al., 2010).

Tahap Promosi pada Jalur Microsatellite Instability (MSI/MMR)

Pada jalur microsatellite instability (MSI/MMR), tahap promosi dimulai dari terbentuknya tumor microenvironment yang imunogenik, akibat kegagalan sistem perbaikan DNA mismatch repair. Akumulasi mutasi frame-shift pada gen pengatur pertumbuhan dan apoptosis, seperti *TGFBR2* dan *BAX*, menghasilkan beban mutasi tinggi dan pembentukan neoantigen yang memicu respons imun adaptif (Boland & Goel, 2010). Pada kanker kolorektal sporadik, kondisi ini sering dipicu oleh hipermetilasi promotor *MLH1* (Issa, 2004).

TME pada jalur MSI ditandai oleh infiltrasi limfosit T sitotoksik yang dominan dan aktivitas imun antitumor yang relatif kuat. Dominasi respons imun adaptif ini menyebabkan tingkat inflamasi pro-tumor yang lebih rendah dibandingkan jalur CIN dan CIMP. Secara sistemik, kondisi tersebut tercermin sebagai nilai NLR dan PLR yang lebih rendah akibat proporsi limfosit yang relatif lebih tinggi. Penurunan kadar hemoglobin dapat terjadi, namun umumnya ringan, sehingga nilai NHLR pada jalur MSI cenderung lebih rendah dan mencerminkan keseimbangan imun yang lebih baik pada tahap promosi (Ogino et al., 2009; Pagès et al., 2010).

Tahap Promosi pada Jalur CpG Island Methylator Phenotype (CIMP)

Pada jalur CpG island methylator phenotype (CIMP), tahap promosi diawali oleh terbentuknya tumor microenvironment yang immunosupresif, sebagai akibat perubahan epigenetik berupa hipermetilasi CpG island secara luas. Proses ini menyebabkan silencing gen-gen supresor tumor dan gen pengatur siklus sel, seperti *CDKN2A*, serta sering disertai mutasi *BRAF* yang mempertahankan sinyal proliferasi sel tumor (Toyota et al., 1999; Issa, 2004).

TME pada jalur CIMP didominasi oleh respons inflamasi innate, dengan peningkatan neutrofil, makrofag, dan trombosit, serta penurunan aktivitas imun adaptif. Lingkungan ini mendukung immunosupresi, progresi tumor, dan angiogenesis. Secara sistemik, kondisi tersebut tercermin sebagai peningkatan signifikan NLR dan PLR. Selain itu, inflamasi kronik yang intens dan perdarahan mikro berkontribusi terhadap penurunan kadar hemoglobin yang lebih nyata dibandingkan jalur lainnya, sehingga nilai NHLR pada jalur CIMP cenderung paling tinggi dan mencerminkan inflamasi pro-tumor yang kuat disertai anemia (Ogino et al., 2011; Terzić et al., 2010).

c. Tahap Progresi

Secara umum, tahap progresi kanker kolorektal dimulai ketika sel tumor yang telah melewati fase promosi memperoleh kemampuan invasi lokal, remodeling matriks ekstraseluler, angiogenesis aktif, serta mekanisme penghindaran sistem imun, yang menandai transisi dari lesi pra-invasif menuju kanker invasif (Grivnick et al., 2010). Pada tahap ini, tumor berkembang menjadi lebih invasif dan agresif, disertai perdarahan kronik dari massa tumor di lumen kolon serta inflamasi sistemik berkepanjangan yang memicu terjadinya anemia defisiensi besi dan anemia penyakit kronik. Kondisi anemia ini diperburuk oleh peningkatan hepsidin yang diinduksi sitokin proinflamasi, khususnya interleukin-6 (IL-6), yang menurunkan ekspresi ferroportin dan menghambat pelepasan besi dari enterosit serta makrofag, sehingga besi terperangkap di jaringan dan ketersediaan besi sirkulasi menurun. Penurunan oksigenasi jaringan akibat anemia dan inflamasi kronik memperdalam hipoksia, yang selanjutnya mengaktifasi faktor transkripsi hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) dan meningkatkan ekspresi vascular endothelial growth factor (VEGF) serta mediator angiogenik lainnya. Proses hipoksia, angiogenesis, dan immunosupresi yang menyertai tahap progresi ini tercermin pada peningkatan lebih lanjut biomarker inflamasi sistemik, yaitu neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), dan neutrophil-to-hemoglobin and lymphocyte ratio (NHLR), yang pada fase ini sering

berhubungan dengan stadium TNM yang lebih tinggi serta derajat diferensiasi histopatologi yang lebih buruk (Hossain S et al., 2022).

Tahap Progresi pada Jalur Chromosomal Instability (CIN)

Tahap progresi pada jalur chromosomal instability (CIN) dimulai ketika sel tumor yang sebelumnya berada pada fase promosi memperoleh kemampuan invasi lokal, ditandai dengan penetrasi sel kanker melewati membran basal dan infiltrasi ke lapisan submukosa hingga muskularis propria kolon. Proses ini dipicu oleh akumulasi mutasi genetik lanjutan, terutama aktivasi KRAS dan inaktivasi TP53, yang memperkuat sifat invasif, meningkatkan instabilitas genom, serta mendukung transisi epitel–mesenkimal (epithelial–mesenchymal transition/EMT) (Fearon & Vogelstein, 1990; Lengauer et al., 1998).

Invasi lokal pada jalur CIN disertai pembentukan tumor microenvironment (TME) yang sangat proinflamasi, dengan peningkatan sekresi sitokin seperti IL-6, TNF- α , dan mediator angiogenik yang mendorong rekrutmen neutrofil serta aktivasi trombosit. Secara sistemik, kondisi ini tercermin sebagai peningkatan neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) dan platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), yang menunjukkan dominasi inflamasi pro-tumor dan penurunan respons imun adaptif. Selain itu, invasi tumor yang disertai perdarahan kronik mukosa dan inflamasi sistemik berkepanjangan menyebabkan penurunan kadar hemoglobin, sehingga meningkatkan nilai neutrophil-hemoglobin-lymphocyte ratio (NHLR). Peningkatan NLR, PLR, dan NHLR pada tahap progresi jalur CIN sering berhubungan dengan kedalaman invasi yang lebih besar, stadium T yang lebih tinggi, serta prognosis yang lebih buruk (Grivennikov et al., 2010; Hossain S et al., 2022).

Tahap Progresi pada Jalur Microsatellite Instability (MSI/MMR)

Pada jalur microsatellite instability (MSI/MMR), tahap progresi juga dimulai dengan invasi lokal, yaitu ketika sel tumor MSI yang sebelumnya relatif terbatas mulai menembus stroma dan struktur dinding kolon. Invasi ini terjadi akibat akumulasi mutasi frame-shift lanjutan pada gen-gen pengatur pertumbuhan, apoptosis, dan interaksi sel–matriks, seperti TGFBR2 dan BAX, sebagai konsekuensi kegagalan sistem mismatch repair (Boland & Goel, 2010).

Namun, karakteristik khas jalur MSI pada tahap progresi adalah beban mutasi yang sangat tinggi, yang menghasilkan banyak neoantigen dan mempertahankan infiltrasi limfosit T sitotoksik di TME. Akibatnya, meskipun invasi lokal telah terjadi, lingkungan mikro tumor MSI cenderung lebih imunogenik dibandingkan jalur CIN dan CIMP. Secara sistemik, hal ini tercermin sebagai NLR dan PLR yang

relatif lebih rendah, karena dominasi komponen limfosit dibandingkan neutrofil dan trombosit. Penurunan kadar hemoglobin dapat muncul seiring progresi dan invasi tumor, tetapi umumnya tidak seberat pada jalur CIN dan CIMP, sehingga nilai NHLR pada kanker kolorektal MSI pada tahap progresi cenderung lebih rendah. Pola biomarker ini sejalan dengan karakter biologis tumor MSI yang meskipun invasif, sering menunjukkan prognosis yang relatif lebih baik dibandingkan jalur lainnya (Ogino et al., 2009; Pagès et al., 2010; Hossain S et al., 2022).

Tahap Progresi pada Jalur CpG Island Methylator Phenotype (CIMP) / Serrated Pathway

Tahap progresi pada jalur CpG island methylator phenotype (CIMP) dimulai dengan invasi lokal yang dipicu oleh perubahan epigenetik luas berupa hipermetilasi CpG island pada gen-gen supresor tumor dan regulator adhesi sel, disertai mutasi BRAF yang mempertahankan sinyal proliferasif dan invasif. Silencing gen-gen pengendali siklus sel dan apoptosis mempercepat kemampuan sel tumor untuk menembus membran basal dan menginvasi jaringan sekitar (Toyota et al., 1999; Issa, 2004).

Invasi lokal pada jalur CIMP berlangsung dalam tumor microenvironment yang imunosupresif, dengan rendahnya presentasi antigen dan dominasi respons inflamasi innate. Kondisi ini mendorong peningkatan neutrofil dan trombosit serta penurunan limfosit, yang secara sistemik tercermin sebagai peningkatan NLR dan PLR. Selain itu, inflamasi kronik, hipoksia jaringan, dan perdarahan mikro yang sering menyertai lesi serrated berkontribusi terhadap penurunan hemoglobin yang lebih nyata, sehingga menyebabkan peningkatan signifikan NHLR. Kombinasi nilai NLR, PLR, dan NHLR yang tinggi pada tahap progresi jalur CIMP mencerminkan agresivitas biologis tumor dan sering berhubungan dengan invasi yang lebih cepat serta risiko progresi ke metastasis (Ogino et al., 2011; Terzić et al., 2010; Hossain S et al., 2022).

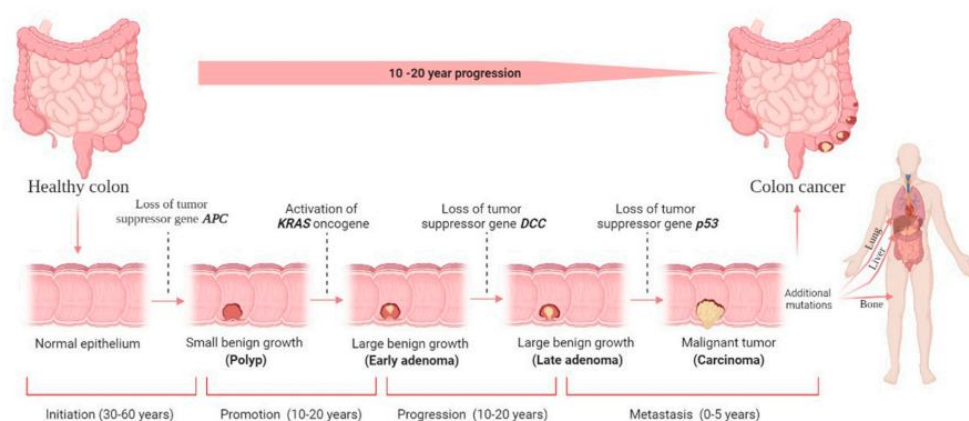
d. Tahap Metastasis

Tahap berikut dan paling lanjut adalah metastasis, ketika sel tumor melepaskan diri dari tumor primer, mengalami transisi epitel–mesenkimal, menembus membran basal, menginvasi stroma, lalu masuk ke sirkulasi darah atau limfe (intravasasi). Neutrofil dan trombosit memegang peran penting pada fase ini; neutrofil membantu adhesi sel tumor ke endotel melalui interaksi molekul adhesi seperti Mac-1/ICAM-1 dan melepaskan enzim proteolitik serta faktor pro-angiogenik, sementara trombosit membungkus sel tumor di dalam sirkulasi, melindunginya dari serangan limfosit CD8⁺ dan sel NK, serta melepaskan TGF- β

yang memperkuat keadaan immunosupresif. Setelah mencapai organ target, seperti hati yang menerima aliran vena porta dari kolon, sel tumor melakukan ekstrasvasi dan kolonisasi, membentuk metastasis sekunder. Secara klinis, fase metastasis ini identik dengan stadium lanjut dan prognosis yang buruk, dan biasanya disertai profil inflamasi-hematologis yang semakin berat (Hossain S et al., 2022).

Seluruh jalur dan tahapan tersebut berlangsung di atas landasan faktor risiko kanker kolorektal, yang secara konseptual terbagi menjadi faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi meliputi usia lanjut, jenis kelamin, riwayat keluarga dan sindrom hereditas (seperti familial adenomatous polyposis dan Lynch syndrome), serta penyakit inflamasi usus kronik. Faktor-faktor ini menentukan kerentanan dasar individu dan jalur molekuler mana (CIN, MSI, atau CIMP) yang lebih mungkin mendominasi pada proses inisiasi. Sebaliknya, faktor risiko yang dapat dimodifikasi berkaitan dengan pola makan tinggi lemak dan daging merah serta rendah serat, obesitas dan gaya hidup sedenter, kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol, serta status gizi dan anemia defisiensi besi yang tidak tertangani. Faktor-faktor ini memperberat inflamasi sistemik, mempercepat terjadinya kerusakan DNA tambahan, memperkuat fase promosi dan progresi, serta memfasilitasi metastasis melalui peningkatan hipoksia, angiogenesis, dan immunosupresi (Hossain S et al., 2022).

Dengan demikian, secara keseluruhan dapat disimpulkan bahwa tiga jalur molekuler utama (CIN, MSI/MMR, dan CIMP/serrated) berkontribusi terhadap proses awal terjadinya tumor (inisiasi), yang kemudian diperkuat oleh poros inflamasi–anemia–disregulasi imun pada fase promosi, progresi, dan metastasis. Seluruh rangkaian ini sangat dipengaruhi oleh kombinasi faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi, sehingga pemahaman menyeluruh terhadap jalur, tahapan, dan faktor risiko tersebut menjadi sangat penting dalam upaya pencegahan, deteksi dini, serta penentuan prognosis kanker kolorektal (Hossain S et al., 2022).



Gambar 7. Tahapan dan perkembangan kanker kolorektal.

4. Histopatologi Kanker Kolorektal

a. Jenis Histopatologi Kanker Kolorektal

World Health Organization's (WHO's) classification of colorectal carcinomas mengidentifikasi 5 kategori : 1) adenocarcinoma, 2) adenosquamous carcinoma, 3) spindle cell carcinoma, 4) squamous cell carcinoma, and 5) undifferentiated carcinoma. Adenocarcinoma adalah tipe yang paling umum, menyumbang sekitar 90% dari semua karsinoma kolorektal (Hossain S et al., 2022; Objectives L.,2024).

WHO mengklasifikasikan 6 subtype adenocarcinoma berdasarkan gambaran histologi : 1) mucinous adenocarcinoma, 2) signet ring cell adenocarcinoma, 3) medullary adenocarcinoma, 4) serrated adenocarcinoma, 5) micropapillary adenocarcinoma, and 6) cribriform-comedo adenocarcinoma (Hossain S et al., 2022; Objectives L.,2024).

1. Mucinous Adenocarcinoma

Subtipe mucinous adenocarcinoma menyumbang sekitar 10% dari adenokarsinoma. Tumor subtipe mucinous adenocarcinoma ditandai dengan jumlah mukus yang berlebihan yang membentuk tumor, kadang-kadang mencapai hampir setengah dari volume total tumor. Sel dengan morfologi cincin mukosa dan mukus intraseluler mungkin kurang dari 50% dari tumor. mucinous carcinoma paling sering terjadi pada kanker kanan kolon (RCRC) dan umumnya menunjukkan stadium lanjut saat diagnosis. Tumor ini kurang responsif terhadap pengobatan dibandingkan adenocarcinoma konvensional dan, seperti disebutkan sebelumnya, biasanya bermetastasis ke peritoneum daripada hati. Ciri molekuler mucinous

adenocarcinoma meliputi Microsatellite Instability (MSI) dan tingkat mutasi KRAS, BRAF, dan PI3K yang lebih tinggi. Mucinous adenocarcinoma sering dikaitkan dengan predisposisi hereditas kanker yang disebut sindrom Lynch (Hossain S et al., 2022; Objectives L.,2024).

2. Signet Ring Cell Adenocarcinoma

Subtipe signet ring cell adenocarcinoma jarang terjadi, kurang dari 1% dari adenocarcinoma, dan secara histologi berhubungan dengan subtipe mucinous adenocarcinoma yang dijelaskan di atas. Mukus membentuk kurang dari 50% dari volume tumor dan dikaitkan dengan RCRC, MSI, dan mutasi BRAF dan KRAS. Prognosis keseluruhan buruk, biasanya karena stadium tinggi saat diagnosis, dengan rata-rata tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sekitar 30%. Berbeda dari banyak jenis CRC lainnya, signet ring adenocarcinoma cenderung menyerang pasien di bawah usia 60 tahun. Nama tumor berasal dari penampilan sel tumor yang berisi vakuola mukinus besar yang mendesak inti ke tepi luar membran sel, sehingga menyerupai signet ring (Hossain S et al., 2022; Objectives L.,2024).

3. Medullary Adenocarcinoma

Subtipe lain yang jarang, medullary adenocarcinoma, yang dulu dikenal sebagai large cell adenocarcinoma dengan diferensiasi minimal, sulit didiagnosis karena diferensiasi histologisnya yang buruk. Subtipe ini paling sering terjadi di sisi kanan kolon (RCRC) dan ditandai oleh lembaran solid sel tumor dan infiltrasi limfosit yang menonjol. Meskipun berdiferensiasi buruk, medullary adenocarcinoma memiliki prognosis yang baik, karena kurang mungkin menyebar ke kelenjar getah bening. Subtipe ini sangat terkait dengan MSI dan mutasi BRAF (Hossain S et al., 2022; Objectives L.,2024).

4. Serrated Adenocarcinoma

Serrated adenocarcinoma dapat berupa mukinus atau nonmukinus dan ditandai dengan pola bergerigi pada permukaan epitel kelenjar. Pola ini diinduksi oleh tahap pertumbuhan epitel yang dipisahkan oleh tahap istirahat yang terkait dengan kurangnya aktivitas apoptosis. Seperti serrated adenoma, serrated adenocarcinoma secara histologis mirip dengan polip hiperplastik. Hingga setengah dari semua kasus berkembang dari serrated adenoma jinak dan memengaruhi sisi kanan kolon (RCRC). Subtipe ini dikaitkan dengan mutasi BRAF dan KRAS serta memiliki prognosis buruk (Hossain S et al., 2022; Objectives L.,2024).

5. Micropapillary Adenocarcinoma

Micropapillary adenocarcinoma di kolon, seperti di organ lain, menunjukkan proyeksi mikropapiler khas dalam lakuna, yang merupakan fitur histologis yang dapat menyerupai invasi limfovaskular (diidentifikasi oleh kelompok sel tumor yang mengapung dalam pembuluh). Epitel mikropapiler menunjukkan polaritas terbalik, dengan ekspresi protein basal dan apikal yang terbalik, yang merupakan ciri unik sub tipe ini. Micropapillary adenocarcinoma memiliki prognosis buruk karena invasi limfovaskular, keterlibatan kelenjar getah bening, dan metastasis adalah gambaran umum (Hossain S et al., 2022; Objectives L.,2024).

6. Cribriform Adenocarcinoma

Cribriform adenocarcinoma di kolon menunjukkan sarang melingkar sel tumor epiteloid, sering dengan nekrosis kotor di tengahnya. Sub tipe histologis ini mirip dengan sub tipe kribriform dari kanker lain. Sarang epitelium dibatasi oleh stroma fibrosa yang luas. Sub tipe ini berkaitan dengan MSI, tingkat invasi limfovaskular yang tinggi, keterlibatan nodal, dan metastasis. Oleh karena itu, memiliki tingkat kelangsungan hidup 5 tahun yang buruk (Hossain S et al., 2022; Objectives L.,2024).

b. Derajat Diferensiasi Histopatologi Kanker Kolorektal

Derajat histologis (*histologic grade*) KKR adalah salah satu faktor prognostik yang diketahui dalam KKR. Penilaian derajat diferensiasi tumor dilakukan sesuai dengan kriteria Organisasi Kesehatan Dunia (WHO). Derajat diferensiasi menunjukkan seberapa mirip sel kanker dengan jaringan normal (Hossain S et al., 2022; Objectives L.,2024).

- Derajat diferensiasi kanker kolorektal (KKR) umumnya diklasifikasikan menjadi:
 - Well differentiated (diferensiasi baik).
 - Moderately differentiated (diferensiasi sedang).
 - Poorly differentiated (diferensiasi buruk).
- Implikasi Prognostik: Tumor dengan diferensiasi yang buruk (*Poorly differentiated*) dapat menunjukkan prognosis yang lebih buruk. Penelitian klinis juga menemukan bahwa rata-rata kadar hemoglobin (*blood Hb*) lebih rendah pada tumor dengan WHO Grade 3 (*poorly differentiated*) dibandingkan Grade 1 (*well differentiated*) dan 2 (*moderately differentiated*).
- Hubungan dengan Biomarker Inflamasi (NLR/PLR): Meskipun derajat diferensiasi merupakan faktor prognostik yang diakui, satu penelitian tidak

menemukan perbedaan yang signifikan secara statistik antara nilai NLR dan PLR dengan histopatologi tumor (diferensiasi buruk, sedang, atau baik). Penelitian lain juga menemukan bahwa NLR dan PLR pada pasien stadium I dan II tidak berkorelasi signifikan dengan derajat diferensiasi histopatologi (*well/moderately differentiated* vs. *poorly differentiated*).

Analogi : Proses karsinogenesis KKR dapat diibaratkan sebagai pembangunan rumah ilegal (kanker) di atas fondasi yang rusak. Jalur Adenoma-Karsinoma adalah jalur pembangunan bertahap yang umum, di mana bata demi bata (mutasi genetik) ditumpuk hingga mencapai keganasan. Sementara itu, Jalur MSI adalah jalur "rusak cepat", di mana sistem pengawasan kualitas (MMR) runtuh, memungkinkan kesalahan konstruksi (mutasi) menumpuk dengan sangat cepat, menciptakan struktur tumor yang unik dan rentan terhadap intervensi imun (imunoterapi). Histopatologi (derajat diferensiasi) adalah inspeksi akhir kualitas bangunan tersebut; semakin buruk diferensiasinya, semakin rendah kualitas dan semakin buruk prognosisnya.

5. Klasifikasi Kanker Kolorektal

a. Lokasi Kanker Kolorektal (KKR)

Kanker kolorektal mencakup keganasan yang muncul dari berbagai segmen usus besar dan rektum. Untuk tujuan analisis, lokasi tumor biasanya dikelompokkan menjadi kolon kanan (proksimal) dan kolon kiri (distal), serta rectum (Hossain S et al., 2022; Objectives L.,2024).

1. Kolon proksimal (kolon kanan): Kelompok ini sering didefinisikan mencakup tumor yang terletak di sekum (caecum), kolon asenden (*ascending colon*), dan fleksura hepatica (*hepatic flexure*).
 - Dalam satu studi, sekum memiliki jarak perkiraan 187,25 cm dari anus, kolon asenden 171,35 cm, dan fleksura hepatica 159,8 cm.
 - Tumor di kolon kanan secara signifikan memiliki kadar hemoglobin pra-perawatan yang lebih rendah.
2. Kolon transversum: Segmen ini dapat dibagi, dalam satu studi menjadi proksimal 2/3 kolon transversum dan distal 1/3 kolon transversum. Dalam skema staging yang mengacu pada jarak dari anus, kolon transversum berada sekitar 130,65 cm. Fleksura splenik (*splenic flexure*) biasanya menjadi batas pemisah antara kolon kanan dan kiri.
3. Kolon distal (kolon kiri): Kelompok ini mencakup tumor di kolon desenden (*descending colon*), kolon sigmoid (*sigmoid colon*), dan rektosigmoid.
 - Dalam pengukuran jarak anatomis, kolon desenden berada sekitar 85 cm, kolon sigmoid 44 cm, dan kolon rektosigmoid 19,5 cm dari anus.

- Sebagian besar kasus KKR (70,1%) dalam satu kohort Saudi tergolong tumor sisi kiri (termasuk rektum, sigmoid, rektosigmoid, dan kolon desenden).
- 4. Rektum: Rektum secara anatomi merupakan bagian paling distal. Tumor rektal sering distaging secara terpisah atau dikelompokkan bersama kolon kiri.
 - Jarak rata-rata rektum dari anus diperkirakan 9,75 cm.
 - Dalam salah satu studi, rektosigmoid adalah salah satu lokasi tumor yang paling banyak ditemukan (87 pasien dari 198 kasus).

b. Perbedaan Biologis dan Klinis Berdasarkan Lokasi Tumor

Perbedaan biologis yang mendasari KKR sisi kanan (*right-sided*) dan KKR sisi kiri (*left-sided*) telah menghasilkan perbedaan klinis dan prognostik yang signifikan:

1. Prognosis dan Karakteristik TNM

- Karakteristik tumor yang lebih buruk : Tumor yang terletak di kolon (dibandingkan dengan rektum) menunjukkan karakteristik yang lebih buruk untuk semua pengklasifikasi TNM, kecuali M (metastasis).
- Prognosis sisi kanan : Tumor sisi kanan (*right-sided tumors*) menunjukkan karakteristik TNM yang lebih buruk untuk semua pengklasifikasi kecuali metastasis. Secara umum, terdapat prognosis yang sedikit lebih baik (*modestly better prognosis*) untuk tumor sisi kiri dibandingkan tumor sisi kanan (Hossain S et al., 2022; Sun K et al., 2014; Song Y, Yang Y, Gao P, et al., 2017).

2. Anemia dan Status Hemoglobin

Salah satu perbedaan klinis paling mencolok terkait lokasi tumor adalah kaitannya dengan status hemoglobin (Hb) dan anemia:

- Hb rendah pada sisi kanan : Tingkat hemoglobin pra-perawatan ditemukan secara signifikan lebih rendah pada karsinoma kolon sisi kanan dibandingkan karsinoma kolon sisi kiri. Analisis data menunjukkan bahwa KKR sisi kanan memiliki kadar Hb lebih rendah. Anemia yang didefinisikan WHO adalah temuan umum, dengan prevalensi paling sering pada karsinoma yang terletak di sekum dan kolon asenden (74,7%).
- Korelasi jarak : Terdapat korelasi negatif sedang antara perkiraan jarak tumor dari anus dan kadar hemoglobin darah (*blood hemoglobin levels*). Prevalensi

anemia menurun secara bertahap dan monoton seiring dengan lokasi tumor yang semakin distal menuju rektum.

- Jenis anemia : Lokasi tumor proksimal secara istimewa dikaitkan dengan anemia mikrositik (*microcytic anemia*), yang menunjukkan kemungkinan defisiensi zat besi. Sebaliknya, anemia normositik ditemukan berhubungan dengan inflamasi sistemik (Sadahiro S et al., 1998; Väyrynen JP, Tuomisto A, Väyrynen SA, et al., 2018; Song Y, Yang Y, Gvirtzman R, et al., 2021).

3. Trombositosis dan Inflamasi

- Trombositosis sisi kanan: Trombositosis pra-perawatan (*pretreatment thrombocytosis*) ditemukan hanya pada KKR sisi kanan dan secara signifikan lebih tinggi pada karsinoma kolon sisi kanan (Goubran HA, et al., 2014).

4. Hubungan dengan Biomarker Inflamasi

- NLR dan PLR: Dalam beberapa penelitian, NLR dan PLR terbukti memiliki perbedaan signifikan dalam kaitannya dengan lokasi tumor (kolon vs. rektum). Namun, dalam studi lain, NLR dan PLR tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan berdasarkan lokasi tumor.
- Keunggulan NHLR: Biomarker terbaru Neutrophil-Hemoglobin Lymphocyte Ratio (NHLR) terbukti superior dibandingkan NLR dan PLR dalam memprediksi lokasi kanker kolorektal lanjut. NHLR menunjukkan perbedaan signifikan antara kolon dan rektum. Keunggulan NHLR dikaitkan dengan dimasukkannya kadar Hemoglobin, yang secara signifikan lebih rendah pada KKR sisi kanan.
- LMR: *Lymphocyte to Monocyte Ratio* (LMR) juga dilaporkan memiliki hubungan yang signifikan dengan lokasi tumor (Lalosevic MS, Markovic AP, Stankovic S, et al., 2019; Sideras K and Kwekkeboom J., 2014).

5. Manifestasi Klinis

- Tumor di kolon proksimal cenderung mengalami pendarahan yang tersembunyi (*occult bleeding*), yang menyebabkan gejala anemia yang berkembang secara perlahan. Gejala ini kurang mengkhawatirkan dibandingkan pendarahan terbuka (*overt bleeding*) yang lebih sering terjadi pada tumor distal. Pengamatan pendarahan rektal (*rectal bleeding*) lebih sering dilaporkan oleh pasien ketika tumor terletak lebih distal (lebih dekat ke anus) (Hossain S et al., 2022; Objectives L., 2024).

6. Stadium Kanker Kanker Kolorektal (Klasifikasi TNM)

Sistem *staging* merupakan prediktor utama prognosis kanker. Penilaian prognosis dan strategi pengobatan yang paling banyak digunakan di seluruh dunia ditentukan berdasarkan sistem klasifikasi standar yang dikenal sebagai klasifikasi Tumor Node Metastasis (TNM). Klasifikasi TNM dikembangkan oleh *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Penelitian terbaru menggunakan TNM edisi Ketujuh dan edisi Kedelapan AJCC (Hossain S et al., 2022; Objectives L.,2024).

Meskipun TNM dianggap sebagai prediktor utama prognosis, sistem ini memiliki keterbatasan karena pasien yang berada pada stadium TNM yang sama sering kali menunjukkan prognosis yang berbeda. Hal ini menunjukkan perlunya indikator tambahan, seperti NLR, PLR, atau NHLR, untuk meningkatkan akurasi prognosis (Purnomo H et al.,2023).

Sistem TNM mengombinasikan tiga faktor utama: T (ukuran dan kedalaman tumor primer), N (penyebaran nodus limfe regional), dan M (metastasis jauh). Angka atau huruf yang menyertai T, N, dan M memberikan rincian lebih lanjut, di mana angka 0 hingga 4 menunjukkan derajat keparahan yang meningkat (Hossain S et al., 2022; Objectives L.,2024).

a. Komponen TNM (Tumor Primer, Nodus Limfe Regional, Metastasis Jauh)

1. T (Tumor Primer)

Kategori T menggambarkan sejauh mana tumor primer telah tumbuh ke dinding usus dan apakah ia telah tumbuh ke jaringan di dekatnya.

- T0: Tidak ada bukti adanya tumor primer (meskipun ini lebih kepada ketiadaan tumor, tidak digunakan dalam *staging* invasi).
- T1 & T2: Tumor terbatas pada lapisan dinding usus. NLR ditemukan berkorelasi signifikan dengan kategori pT (kedalaman tumor).
- T3 & T4: Tumor telah menembus dinding usus secara lebih dalam (T3) atau menginvasi organ/struktur di sekitarnya (T4). Tingkat NLR tinggi ditemukan memiliki hubungan yang signifikan dengan *T stage*. *T stage* yang lebih tinggi (*T-class*) dikaitkan dengan kadar hemoglobin darah (*blood Hb*) yang lebih rendah dan prevalensi anemia yang menonjol (Hossain S et al., 2022; Objectives L.,2024).

2. N (Nodus Limfe Regional)

Kategori N menunjukkan sejauh mana penyebaran kanker ke kelenjar getah bening regional di dekatnya.

- N0: Tidak ada penyebaran ke kelenjar getah bening regional.
- N1 & N2: Menunjukkan keterlibatan kelenjar getah bening. NLR tinggi berkorelasi dengan *nodal stage* patologis yang lanjut. Pretreatment hemoglobin ditemukan berkorelasi terbalik (*inversely correlated*) dengan status nodal (*nodal status*). Meskipun demikian, beberapa studi tidak menemukan perbedaan signifikan secara statistik pada N *stage* berdasarkan NLR atau PLR (Hossain S et al., 2022; Objectives L.,2024; Purnomo H et al.,2023).

3. M (Metastasis Jauh)

Kategori M mengindikasikan apakah kanker telah menyebar (metastasis) ke organ lain dari tubuh.

- M0: Tidak ada metastasis jauh.
- M1: Terdapat metastasis jauh. Dalam beberapa studi, kehadiran atau ketiadaan metastasis jauh (M0 vs M1) tidak selalu memengaruhi NLR dan PLR secara signifikan (Hossain S et al., 2022; Objectives L.,2024; Purnomo H et al.,2023).

b. Pengelompokan Stadium Kanker Kolorektal AJCC

Setelah kategori T, N, dan M ditentukan, informasi ini digabungkan untuk menentukan *stage*, yang berkisar dari Stadium I (paling awal) hingga Stadium IV (paling lanjut).

- Stadium I : Ditentukan oleh T1 atau T2, N0, M0.
- Stadium II : Ditentukan oleh T3 atau T4, N0, M0.
- Stadium III : Ditentukan oleh *Any T* (T berapapun), N1 atau N2, M0.
- Stadium IV : Ditentukan oleh *Any T* atau *Any N*, M1 (metastasis jauh).

c. Signifikansi Klinis Stadium dan Biomarker Inflamasi

- Stadium Lanjut (III dan IV): NLR dan PLR merupakan faktor prognostik independen yang signifikan untuk memprediksi hasil jangka panjang yang buruk (*poor outcomes*) pada pasien KKR Stadium III dan IV. NLR dan PLR ditemukan secara signifikan lebih tinggi pada semua stadium (I, II, III, dan IV) dibandingkan dengan kontrol sehat.

- Stadium Awal (I dan II): NLR dan PLR umumnya tidak terbukti sebagai faktor prognostik yang signifikan pada pasien KKR Stadium I dan II.
- Peran NHLR: Penelitian menunjukkan bahwa NHLR superior dibandingkan NLR dan PLR dalam memprediksi stadium lanjut KKR (Stadium III dan IV). NHLR juga menunjukkan sensitivitas yang lebih baik daripada NLR dalam membedakan stadium awal dan lanjut (Hossain S et al., 2022; Objectives L.,2024; Purnomo H et al.,2023).

d. Implikasi Stadium terhadap Prognosis dan Survival

Penentuan stadium tumor merupakan faktor kunci dalam meramalkan hasil klinis dan merencanakan strategi pengobatan pada pasien kanker kolorektal (KKR). Secara tradisional, prognosis pasien KKR dinilai berdasarkan sistem *staging* Tumor Node Metastasis (TNM), yang merupakan prediktor utama prognosis.

e. Keterbatasan TNM dan Variasi Prognosis

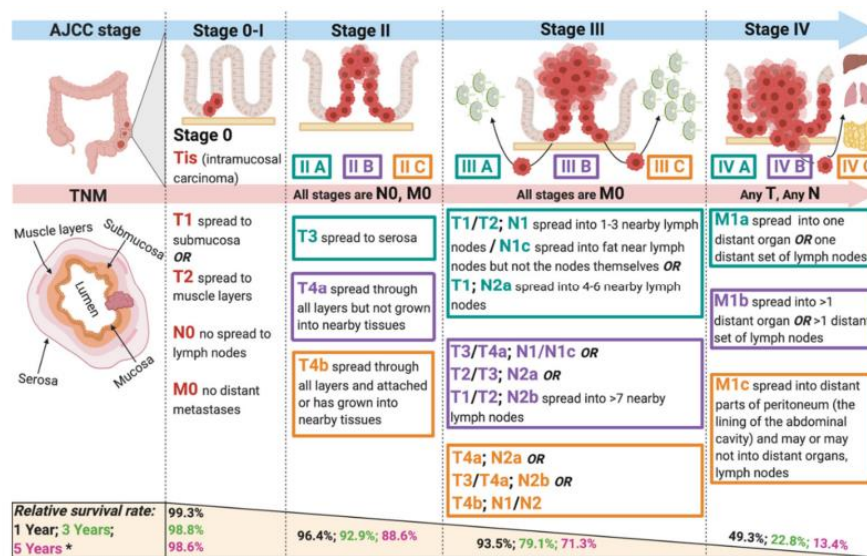
Meskipun sistem TNM, terutama edisi kedelapan AJCC, telah menjadi panduan standar, sistem ini memiliki keterbatasan. Pasien yang berada pada stadium TNM yang sama sering kali menunjukkan prognosis yang berbeda (*prognostic heterogeneity*). Keterbatasan ini menunjukkan perlunya indikator prognosis tambahan untuk mengidentifikasi subkelompok berisiko tinggi dan mengoptimalkan terapi (Hossain S et al., 2022; Objectives L.,2024; Purnomo H et al.,2023).

f. Pengaruh Stadium TNM terhadap *Survival*

Prognosis KKR berkorelasi kuat dengan stadium pada saat diagnosis:

1. *Overall Survival* (OS) dan *Disease-Free Survival* (DFS) Berdasarkan Stadium:
 - Berdasarkan analisis multivariat, stadium III–IV pada saat diagnosis merupakan faktor prognostik utama untuk *Overall Survival* (OS), dengan *Hazard Ratio* (HR) sebesar 3.70 ($P < .0001$).
 - Tingkat kelangsungan hidup (OS dan DFS) pasien menurun seiring dengan peningkatan stadium tumor. Sebagai contoh, dalam satu kohort:
 - Tingkat OS 5-tahun untuk Stadium I adalah 92.6% (NLR rendah) hingga 91.9% (NLR tinggi).
 - Tingkat OS 5-tahun untuk Stadium III adalah 69.3% (NLR rendah) hingga 60.9% (NLR tinggi).

- Tingkat OS 5-tahun untuk Stadium IV adalah 34.3% (NLR rendah) hingga hanya 18.1% (NLR tinggi) (Hemminki K et al., 2010)
2. Komponen M dan N: Adanya metastasis jauh (M1 vs. M0) secara signifikan dikaitkan dengan prognosis yang buruk, dengan HR sebesar 6.77 untuk *Cancer-Specific Survival* (CSS) dan 4.30 untuk OS ($P < 0.001$). Demikian pula, metastasis nodus limfe (N1-N2 vs. N0) memiliki HR sebesar 4.08 untuk CSS dan 2.34 untuk OS ($P < 0.001$) (Hemminki K et al., 2010).



Gambar 8. Stadium kanker kolorektal menurut American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8th edition.

g. Implikasi Biomarker Inflamasi terhadap Prognosis Stadium

Penanda inflamasi seperti NLR, PLR, dan NHLR berfungsi sebagai faktor prognostik komplementer untuk melengkapi sistem TNM :

1. NLR dan PLR sebagai Faktor Prognostik Independen
 - NLR yang tinggi (≥ 3.0) dan PLR yang tinggi (≥ 160) diidentifikasi sebagai faktor prognostik yang berguna untuk memprediksi hasil jangka panjang yang buruk (*poor outcomes*) pada pasien KKR Stadium III dan IV.
 - Pasien dengan NLR dan PLR rendah menunjukkan OS dan DFS yang lebih panjang dibandingkan mereka yang memiliki rasio tinggi.

- Secara spesifik, NLR yang tinggi (misalnya, >2.2) merupakan prediktor independen yang signifikan terhadap *survival* yang lebih pendek dalam analisis multivariat.
- Penting dicatat, NLR dan PLR bukan merupakan faktor prognostik yang signifikan pada pasien KKR Stadium I dan II. Hal ini menunjukkan bahwa peran inflamasi sistemik lebih menonjol pada penyakit lanjut.
- Kemampuan prediktif dapat ditingkatkan; menggabungkan *staging* TNM dengan NLR (TNM + NLR) menghasilkan nilai *c-index* yang lebih besar dan nilai BIC yang lebih kecil dibandingkan *staging* TNM saja, menunjukkan peningkatan kapasitas prognostik (Ozdemir Y et al., 2014; Study O.,2023).

2. NHLR dan Anemia (Hb) sebagai Prediktor Stadium Lanjut

- NHLR diusulkan sebagai biomarker terbaru yang superior dibandingkan NLR dan PLR dalam memprediksi stadium lanjut KKR.
- NHLR menunjukkan sensitivitas yang lebih baik daripada NLR dalam membedakan antara stadium awal dan stadium lanjut KKR.
- Tingkat hemoglobin (Hb), yang merupakan komponen dari NHLR, secara klinis penting karena anemia pra-perawatan dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk dan T *stage* tumor yang lebih lanjut. Anemia sebelum operasi terkait dengan *survival* jangka panjang yang lebih buruk pada pasien dengan kanker rektal yang dapat dioperasi. Anemia normositik secara khusus berhubungan dengan inflamasi sistemik dan prognosis yang lebih buruk (Ozdemir Y et al., 2014; Study O.,2023).

7. Peran Inflamasi Sistemik dalam Kanker Kolorektal

Inflamasi telah lama diakui memiliki peran krusial dalam patogenesis dan progresivitas kanker kolorektal (KKR). Sejak lama telah diterima bahwa respons inflamasi meningkatkan risiko berkembangnya berbagai jenis kanker. Respons inflamasi sistemik dalam tubuh pasien KKR sangat relevan, dan indikator inflamasi dapat digunakan sebagai nilai prediksi stadium untuk kanker (Sideras K and Kwekkeboom J.,2014).

a. Keterkaitan antara Inflamasi dan Kanker Kolorektal

Keterkaitan erat antara inflamasi dan kanker dijelaskan melalui dua jalur utama:

1. Jalur Intrinsik: Diaktifkan oleh perubahan genetik (*genetic alterations*) dalam sel yang berujung pada neoplasia.

2. Jalur Ekstrinsik: Didorong oleh kondisi inflamasi kronik yang meningkatkan risiko berkembangnya kanker. Hubungan antara inflamasi kronik dan KKR telah ditetapkan melalui pengamatan bahwa pasien dengan *inflammatory bowel disease* (IBD) memiliki peningkatan risiko KKR, dan KKR bahkan dapat berkembang tanpa melalui *adenoma-carcinoma sequence* klasik pada kasus IBD.

Kedua jalur tersebut mengakibatkan aktivasi faktor transkripsi dalam sel tumor, termasuk NF- κ B, STAT3 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*), dan *hypoxia-inducible factor 1 α* . Faktor-faktor ini kemudian memproduksi mediator inflamasi, termasuk sitokin dan kemokin (IL-1 β , IL-6, IL-23, TNF- α). Peran Sel Imun dalam Mikro-Lingkungan Tumor (Pro-tumorigenik vs. Anti-tumorigenik) (Sideras K and Kwekkeboom J.,2014).

Lingkungan mikro tumor (*Tumor Microenvironment* atau TME) sebagian besar diorkestrasi oleh sel-sel inflamasi yang memainkan peran penting dalam proliferasi, *survival*, dan migrasi kanker. Sel-sel imun ini dapat berpolarisasi menjadi sel pro-tumorigenik atau anti-tumorigenik tergantung pada sinyal aktivasi dan penghambatan yang berasal dari sel kanker dan lingkungannya (Väyrynen JP, Tuomisto A, Väyrynen SA, et al.,2018).

- Sel Anti-Tumorigenik: Diwakili terutama oleh limfosit, yang merupakan komponen paling kuat dalam sistem kekebalan adaptif anti-kanker, dan esensial untuk eliminasi sel kanker.
- Sel Pro-Tumorigenik: Diwakili oleh neutrofil dan trombosit, serta makrofag dan *myeloid-derived suppressor cells* (MDSCs). Kehadiran neutrofil intratumoral, misalnya, merupakan faktor prognostik yang buruk.

b. Peran Neutrofil, Limfosit, dan Trombosit dalam Respons Inflamasi Kanker Kolorektal

Peran neutrofil, limfosit, dan trombosit dalam respons inflamasi kanker kolorektal, antara lain :

1. Neutrofil (pro-tumorigenik) : Neutrofil, yang merupakan subkelas utama leukosit, berperan utama dalam respons inflamasi akut. Namun, dalam konteks KKR, peningkatan jumlah neutrofil (*Neutrophilia*), yang tercermin pada NLR tinggi, adalah faktor prognostik yang buruk karena mencerminkan respons inflamasi sistemik.
 - Promosi tumor dan metastasis : Neutrofil tinggi mendorong pertumbuhan tumor dan metastasis.
 - Angiogenesis : Neutrofil mempromosikan angiogenesis dan perkembangan tumor melalui produksi kemokin pro-angiogenik dan

faktor pertumbuhan, seperti Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF).

- Imunosupresi : Neutrofil dapat menghambat sistem imun dengan menekan aktivitas sitolitik sel-sel imun, seperti limfosit, sel T teraktivasi, dan sel *Natural Killer* (NK).
- Mekanisme adhesi metastasis: Neutrofil memainkan peran kausal aktif dalam kaskade metastasis. Mereka mempromosikan adhesi sel kanker (*cancer cell adhesion*) dalam sinusoid hati. Neutrofil bertindak sebagai jembatan yang memfasilitasi interaksi antara sel tumor sirkulasi (CTC) dan parenkim hati. Adhesi ini dimediasi oleh interaksi Mac-1 (CD11b) pada neutrofil dengan ICAM-1 (Turhan VB, et al., 2021; Tan D et al., 2018).

Neutrofil yang teraktivasi juga menunjukkan fenotipe yang terpolarisasi, yaitu N1 (anti-tumor) dan N2 (pro-tumor). N2 neutrophil, yang dipengaruhi oleh sitokin imunosupresif seperti TGF- β , mempromosikan pertumbuhan tumor dan metastasis.

2. Limfosit (anti-tumorigenik) : Limfosit adalah komponen yang paling kuat dalam sistem kekebalan adaptif anti-kanker.
 - Eliminasi kanker : Limfosit (terutama sel T sitotoksik CD8+) sangat penting untuk pengawasan, deteksi, dan penghancuran sel neoplastik.
 - Indikator prognosis : Infiltrasi limfosit ke dalam tumor berhubungan dengan peningkatan *survival*.
 - Limfopenia : Penurunan jumlah limfosit (*Limfopenia*) mengindikasikan imunitas seluler yang terganggu, yang merupakan kontributor utama tingginya NLR dan PLR, dan terkait dengan respons imun anti-kanker yang buruk.
3. Trombosit (pro-tumorigenik) : Trombosit adalah struktur anukleat kecil yang berinteraksi erat dengan sel tumor.
 - Aktivasi dan Agregasi: Sel tumor menginduksi agregasi trombosit (TCIPA—*Tumor Cell-Induced Platelet Aggregation*), yang dapat memicu trombosis terkait kanker.
 - Pelepasan Faktor Pertumbuhan: Trombosit yang direkrut ke mikro-lingkungan tumor melepaskan faktor pertumbuhan seperti VEGF, PDGF, dan PF4. Pelepasan ini mendukung pertumbuhan tumor, angiogenesis, invasi, dan metastasis.
 - Perlindungan Sel Tumor: Trombosit dan fibrin(ogen) dapat menghalangi eliminasi sel tumor yang dimediasi oleh sel *Natural Killer* (NK), sehingga meningkatkan potensi metastasis.

NLR dan PLR dapat dihitung dari hitungan darah rutin, menjadikannya penanda inflamasi yang dapat diakses tanpa biaya tambahan (*without*

additional cost in clinical practice) untuk menilai keseimbangan antara respons pro-tumor (neutrofil, trombosit) dan anti-tumor (limfosit) (Huang X, et al.,2022; Tan D et al., 2018).

1. Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR)

Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) adalah penanda inflamasi sistemik yang dihitung berdasarkan hasil hitung darah lengkap (CBC). NLR didefinisikan sebagai rasio antara jumlah neutrofil absolut terhadap jumlah limfosit absolut dalam sampel darah perifer pasien (Huang X, et al.,2022; Tan D et al., 2018).

Secara matematis, NLR dihitung dengan formula sederhana :

$$\text{NLR} = \frac{\text{Neutrofil}}{\text{Limfosit}}$$

NLR dianggap sebagai penanda yang mudah diakses dan hemat biaya. Nilai NLR ini mencerminkan keseimbangan antara status pro-tumor (diwakili oleh neutrofil) dan status anti-tumor (diwakili oleh limfosit) dalam tubuh pasien (Purnomo H, et al.,2023; Tan D et al., 2018).

Dasar Biologis Peningkatan NLR pada Kanker

Dasar biologis di balik peningkatan NLR pada pasien kanker, termasuk kanker kolorektal (KKR), berkaitan dengan peran ganda inflamasi sistemik dalam mendukung perkembangan tumor dan menekan respons imun inang (Purnomo H, et al.,2023; Lalosevic MS, Markovic AP, Stankovic S, et al., 2019).

1. Peningkatan Neutrofil: Peningkatan jumlah neutrofil (Neutrofilia) di sirkulasi perifer dan infiltrasi ke mikrolingkungan tumor memiliki peran pro-tumor.
 - Promosi Pertumbuhan dan Metastasis: Neutrofil melepaskan berbagai faktor pertumbuhan (seperti VEGF) dan kemokin yang memicu angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru). Mereka juga berkontribusi pada remodeling matriks ekstraseluler dan melepaskan spesies oksigen reaktif. Secara spesifik, neutrofil mempromosikan metastasis ke organ seperti hati dengan memfasilitasi adhesi sel tumor yang bersirkulasi ke endotel vaskular melalui interaksi yang dimediasi oleh Mac-1.
 - Penyebab Inflamasi: Kenaikan neutrofil dapat dipicu oleh produksi sitokin inflamasi oleh sel tumor (misalnya, IL-6 dan TNF) (Purnomo H, et al.,2023; Lalosevic MS, Markovic AP, Stankovic S, et al., 2019).

2. Penurunan Limfosit: Penurunan jumlah limfosit (Limfopenia) mencerminkan respons imun anti-tumor yang tidak memadai atau tertekan.
- Peran Anti-tumor: Limfosit, khususnya sel T sitotoksik (CD8+), adalah efektor utama sistem kekebalan adaptif yang bertanggung jawab untuk mengenali dan menghancurkan sel kanker.
 - Penekanan Imun: Limfopenia menandakan gagalnya respons imun yang efektif, yang dapat disebabkan oleh efek immunosupresif dari tumor, kemoterapi, atau kortikosteroid. Limfopenia juga dapat terjadi akibat peningkatan apoptosis (kematian sel terprogram) limfosit dan penghambatan proliferasi limfosit.
- Sehingga, NLR yang tinggi mencerminkan pergeseran keseimbangan yang menguntungkan perkembangan tumor, yaitu peningkatan komponen pro-tumor (neutrofil) dan penurunan komponen pertahanan anti-tumor (limfosit) (Purnomo H, et al.,2023; Tan D et al., 2018).

Signifikansi NLR sebagai Penanda Prognostik pada Kanker Kolorektal

NLR telah divalidasi secara luas dan merupakan salah satu biomarker paling penting untuk memprediksi hasil klinis pada pasien KKR (Purnomo H, et al.,2023; Tan D et al., 2018).

- Prediktor prognosis independen : Nilai NLR pra-pengobatan yang tinggi secara konsisten dikaitkan dengan kelangsungan hidup keseluruhan (OS) yang lebih pendek dan kelangsungan hidup bebas perkembangan (PFS) yang lebih buruk pada pasien KKR. Ini berarti NLR bertindak sebagai faktor prognostik independen yang kuat.
- Korelasi dengan stadium tumor : NLR yang tinggi secara signifikan berkorelasi dengan stadium penyakit yang lebih lanjut (misalnya, stadium III dan IV) dan karakteristik tumor yang lebih buruk. NLR yang tinggi juga terkait dengan diferensiasi tumor yang buruk.
- Keunggulan prediktif : NLR pra-operasi telah terbukti sebagai indikator prognosis yang unggul dibandingkan dengan biomarker inflamasi tunggal dan rasio lain (seperti PLR dan LMR) pada KKR yang dapat direseksi.
- Aplikasi klinis : NLR yang tinggi (seringkali dengan nilai *cut-off* di atas 2,0 atau 3,0, meskipun nilai optimal dapat bervariasi) dapat digunakan sebagai alat penapis risiko yang murah dan cepat untuk mengidentifikasi pasien yang memiliki risiko tinggi kekambuhan dan mortalitas. Dengan demikian, pasien-pasien ini mungkin memerlukan manajemen yang lebih agresif atau pengawasan yang lebih intensif.
- Aspek lokasi tumor : NLR juga penting dalam konteks lokasi tumor, yang merupakan faktor yang memengaruhi KKR. NLR yang tinggi mungkin lebih

relevan dalam memprediksi metastasis dan prognosis pada subkelompok tumor tertentu.

2. Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR)

Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR) adalah biomarker inflamasi yang dihitung dari data hematologi rutin. NLR didefinisikan sebagai rasio antara jumlah trombosit absolut terhadap jumlah limfosit absolut dalam sampel darah perifer (Purnomo H, et al.,2023; Tan D et al., 2018; Forget P et al.,2017).

Secara matematis, PLR dihitung dengan formula sederhana:

$$PLR = \frac{\text{Platelet}}{\text{Limfosit}}$$

PLR merupakan indikator sistemik yang hemat biaya, mudah diakses, dan menggambarkan status peradangan dan respons imun inang pada pasien kanker.

Dasar Biologis Peningkatan PLR pada Kanker

Peningkatan PLR menunjukkan peningkatan trombosit (Platelet) yang relatif terhadap penurunan limfosit (Limfopenia). Peningkatan ini memiliki dasar biologis kompleks yang mempromosikan perkembangan tumor:

1. Peran trombosit (platelet) dalam onkogenesis: Trombosit memiliki peran pro-tumor yang signifikan.
 - Perlindungan dan metastasis : Trombosit dapat melapisi sel tumor yang bersirkulasi (CTCs), melindunginya dari penghancuran oleh sel *Natural Killer* (NK) dan memfasilitasi metastasis.
 - Promosi angiogenesis dan pertumbuhan : Trombosit melepaskan faktor pertumbuhan seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Platelet-Derived Growth Factor* (PDGF) dalam jumlah tinggi⁷⁷⁷. Faktor-faktor ini mendorong angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru) dan proliferasi sel tumor.
 - Status prothrombotik : Trombosit lebih aktif secara metabolik dan enzimatis selama inflamasi sistemik, yang meningkatkan potensi protrombotik dan mendukung perkembangan tumor (Purnomo H, et al.,2023; Tan D et al., 2018; Forget P et al.,2017).
2. Penurunan limfosit (limfopenia) : Sama seperti NLR, penurunan jumlah limfosit mencerminkan respons imun anti-tumor yang tertekan atau tidak memadai, yang mengganggu kemampuan tubuh untuk melawan sel-sel ganas.

Oleh karena itu, peningkatan PLR mencerminkan aktivitas pro-tumor yang tinggi (melalui trombosit) dan kemampuan pertahanan anti-tumor yang rendah (melalui limfosit) (Purnomo H, et al.,2023; Tan D et al., 2018; Forget P et al.,2017).

Signifikansi PLR sebagai Penanda Prognostik pada Kanker Kolorektal

PLR telah banyak dipelajari sebagai penanda prognosis dalam kanker kolorektal (KKR):

- Korelasi staging : PLR yang tinggi telah terbukti berkorelasi dengan stadium tumor yang lebih lanjut pada pasien KKR.
- Prediktor prognosis buruk : Peningkatan PLR pra-pengobatan telah dikaitkan dengan kelangsungan hidup keseluruhan (OS) yang lebih buruk dan hasil klinis yang kurang baik.
- Hubungan dengan karakteristik tumor : Nilai PLR pra-pengobatan yang tinggi berkorelasi dengan derajat diferensiasi tumor yang lebih buruk dan dikaitkan dengan kehadiran metastasis jauh.
- Perbandingan dengan NLR : Meskipun NLR sering dianggap sebagai penanda prognosis yang unggul dalam konteks KKR, PLR juga memiliki nilai klinis yang signifikan, terutama ketika dikombinasikan dengan biomarker lain, karena ia memberikan informasi unik mengenai aktivitas trombosit yang mendukung tumor.
- Efikasi kombinasi : Studi menunjukkan bahwa menggabungkan NLR, PLR, dan penanda lain dapat menghasilkan akurasi diagnostik yang lebih tinggi untuk KKR, menyoroti bahwa PLR adalah bagian integral dari evaluasi inflamasi sistemik.

3. Neutrophil-Hemoglobin Lymphocyte Ratio (NHLR)

Neutrophil-Hemoglobin Lymphocyte Ratio (NHLR) adalah biomarker baru yang diusulkan untuk memprediksi stadium kanker kolorektal (KKR). Konsepnya adalah menggabungkan tiga penanda biologis yang tersedia dari hitung darah lengkap—neutrofil, hemoglobin, dan limfosit—yang semuanya diketahui terkait dengan stadium KKR (Purnomo H, et al.,2023; Tan D et al., 2018; Spicer JD, Mcdonald B, Cools-lartigue JJ, et al.,2012).

Berbeda dengan NLR atau PLR yang hanya mengukur keseimbangan inflamasi-imun, NHLR juga memasukkan status anemia (melalui hemoglobin) sebagai variabel ketiga.

Secara matematis, NHLR dihitung menggunakan formula berikut :

$$\text{NHLR} = \frac{\text{Neutrofil} \times 10}{\text{Hemoglobin} \times \text{Limfosit}}$$

Peran Hemoglobin/Anemia sebagai Faktor Tambahan pada Inflamasi Kanker

Pemasukan hemoglobin (Hb) ke dalam rasio ini didasarkan pada bukti kuat bahwa anemia merupakan faktor prognostik independen yang signifikan pada KKR:

- Asosiasi dengan stadium lanjut : Penurunan kadar Hb (anemia) sangat terkait dengan stadium TNM yang lebih tinggi dan KKR stadium lanjut (Stadium III-IV) pada tahap pra-operasi.
- Implikasi prognostik : Anemia pra-operasi, terlepas dari tingkat keparahannya, terbukti dapat memprediksi prognosis yang lebih buruk pada pasien KKR.
- Hubungan dengan lokasi tumor : Anemia lebih sering terjadi pada tumor yang terletak di sisi kanan (proksimal), seperti sekum, kolon ascendens, dan kolon transversum. Tumor sisi kanan ini sering mengalami kehilangan darah kronis yang tidak terlihat, yang menyebabkan anemia defisiensi besi.
- Kaitan dengan inflamasi : Anemia pra-operasi pada pasien KKR juga berhubungan erat dengan peningkatan peradangan sistemik.

Dengan menggabungkan Hb, NHLR tidak hanya mencerminkan keseimbangan imun (neutrofil vs. limfosit) tetapi juga status nutrisi dan kehilangan darah kronis inang, yang keduanya dipengaruhi oleh stadium dan lokasi tumor (Purnomo H, et al.,2023; Tan D et al., 2018; Spicer JD, Saeed EF Al, Tunio MA, Al-obaid O, et al.,2014).

Perbandingan NHLR dengan NLR dan PLR sebagai Novel Biomarker

Studi yang memperkenalkan NHLR mengklaim keunggulan rasio baru ini dibandingkan dengan NLR dan PLR dalam konteks KKR:

- Memprediksi stadium lanjut:
 - Sebuah studi menemukan bahwa NHLR dan NLR memiliki perbedaan yang signifikan antara KKR stadium awal (I-II) dan stadium lanjut (III-IV), namun PLR tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam membedakan kedua kelompok stadium ini.
 - Dalam membedakan stadium awal vs. lanjut, NHLR menunjukkan sensitivitas yang sedikit lebih baik (73,8%) dibandingkan NLR (71,4%) (Purnomo H, et al.,2023)

- Memprediksi lokasi tumor (stadium lanjut lokal):
 - Perbedaan paling mencolok terlihat pada KKR stadium lanjut lokal (Stadium III). Pada stadium ini, NLR tidak menunjukkan hubungan yang signifikan dengan lokasi tumor (kolon vs. rektum).
 - Sebaliknya, NHLR dan PLR menunjukkan perbedaan yang signifikan antara lokasi tumor di kolon dan rektum pada stadium III. Untuk lokasi tumor pada stadium III, NHLR memiliki spesifisitas yang jauh lebih tinggi (90,0%) dibandingkan PLR (70,0%) (Purnomo H, et al.,2023)
- Kesimpulan Superioritas:
 - Studi tersebut menyimpulkan bahwa NHLR superior dibandingkan NLR dan PLR dalam memprediksi stadium dan lokasi KKR lanjut.
 - Alasan teoritisnya adalah NHLR menggabungkan tiga komponen kunci: (1) Neutrofil dan (2) Limfosit (terkait stadium lanjut), serta (3) Hemoglobin (yang memiliki perbedaan nilai signifikan antara kanker kolon dan rektum). Sementara itu, NLR gagal membedakan lokasi tumor pada stadium lanjut, dan PLR gagal membedakan stadium awal vs. lanjut (Purnomo H, et al.,2023)

8. Diagnosis Kanker Kolorektal

a. Manifestasi Klinis

Kanker kolorektal (KKR) menunjukkan variasi gejala dan tanda yang signifikan berdasarkan lokasi tumor, yang secara anatomi dikelompokkan menjadi kolon proksimal (kanan), kolon distal (kiri), dan rektum. Perbedaan lokasi ini juga memengaruhi karakteristik hematologis pasien, termasuk kadar hemoglobin dan jumlah sel inflamasi (Hossain S et al., 2022; Objectives L.,2024).

Gejala KKR bergantung pada diameter lumen usus, konsistensi feces, dan kecenderungan tumor untuk berdarah atau menginduksi anemia. Lokasi tumor memengaruhi manifestasi klinis pasien.

1. Kolon Proksimal (Sekum dan Kolon Asenden)

Tumor di segmen ini (sekum dan kolon asenden) memiliki lumen yang lebih lebar, sehingga obstruktif jarang terjadi. Feses di area ini masih cair. Tumor di sisi kanan cenderung berdarah secara tersembunyi (*occult bleeding*) dan kronis, yang menyebabkan gejala sistemik dominan.

Gejala dan tanda utama :

- Anemia: Anemia adalah gejala yang paling umum dan menonjol pada KKR sisi kanan. Prevalensi anemia ditemukan paling tinggi ketika tumor terletak di sekum dan kolon Asenden (74,7%).
- Hb Rendah: Kadar Hemoglobin (Hb) pra-perawatan secara signifikan lebih rendah pada karsinoma kolon sisi kanan dibandingkan tumor sisi kiri.
- Trombositosis: Trombositosis pra-perawatan (*pretreatment thrombocytosis*) ditemukan secara signifikan tinggi hanya pada KKR sisi kanan.
- NLR dan PLR: Tumor sisi kanan memiliki NLR dan PLR yang secara rata-rata lebih tinggi dibandingkan rektum (Hossain S et al., 2022; Purnomo H, et al.,2023)

2. Kolon Transversum

Tumor di kolon transversum (termasuk fleksura hepatica dan splenika) menunjukkan prevalensi anemia yang lebih rendah dibandingkan sisi kanan, namun masih lebih tinggi daripada tumor distal (Hossain S et al., 2022; Purnomo H, et al.,2023).

Prevalensi anemia pada kolon transversum adalah 57,1% (pada studi Norwegia). Lokasi di distal 1/3 kolon transversum dikelompokkan bersama kolon kiri, sedangkan proksimal 2/3 kolon transversum dikelompokkan bersama kolon kanan (Hossain S et al., 2022; Purnomo H, et al.,2023; Ho C hung et al.,2008).

3. Kolon Distal (Kolon Desenden dan Kolon Sigmoid)

Kolon distal (kolon desenden dan kolon sigmoid) memiliki diameter lumen yang lebih sempit, dan feses menjadi lebih padat. Tumor di sini lebih cenderung menyebabkan gejala obstruksi.

Gejala dan tanda utama :

- Perdarahan terlihat (*overt bleeding*): Pasien lebih sering mengamati adanya darah dalam feses (*observed blood in stools*), namun prevalensi anemianya lebih rendah.
- Perubahan kebiasaan buang air besar (*change of bowel habit*): Umum terjadi karena penyempitan lumen.
- Obstruksi/Nyeri: Gejala obstruksi lebih menonjol dibandingkan gejala sistemik (Hossain S et al., 2022; Purnomo H, et al.,2023; Ho C hung et al.,2008).

4. Rektum (1/3 Proksimal, Media, dan Distal)

Tumor rektal terletak pada bagian usus besar yang paling distal, dengan jarak rata-rata dari anus sekitar 9,75 cm. Gejala pada rektum bersifat lokal dan mudah dikenali (Hossain S et al., 2022; Purnomo H, et al.,2023; Ho C hung et al.,2008).

Gejala dan tanda utama :

- Rektal Bleeding: Gejala yang paling sering diamati. Pengamatan pendarahan rektal (*rectal bleeding*) lebih sering dilaporkan pasien seiring tumor terletak lebih distal, mencapai puncaknya di rektum.
- Anemia Rendah: Prevalensi anemia pada Rektum adalah yang paling rendah (30,5% pada satu studi).
- NLR dan PLR: Tumor rektum secara umum memiliki NLR dan PLR yang lebih rendah dibandingkan tumor kolon. Namun, secara umum, NLR dan PLR ditemukan lebih tinggi di semua stadium KKR (termasuk rektum) dibandingkan kontrol sehat.

b. Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan penunjang memiliki peran penting dalam menegaskan diagnosis, menentukan stadium, dan memantau respons terapi pada pasien kanker kolorektal. Pemeriksaan ini mencakup pemeriksaan laboratorium, radiologi, serta endoskopi dengan biopsi sebagai standar emas dalam penegakan diagnosis histopatologis (Hossain S et al., 2022; Purnomo H, et al.,2023; Amin MB et al.,2017).

1. Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan darah lengkap bertujuan untuk menilai kondisi umum pasien serta mendeteksi tanda-tanda anemia akibat perdarahan kronik dari massa tumor. Anemia normokrom normositik sering dijumpai pada anemia penyakit kronik, sedangkan anemia mikrositik hipokromik mengarah pada defisiensi besi akibat perdarahan gastrointestinal kronik. Selain itu, pemeriksaan fungsi hati (SGOT, SGPT, ALP, dan bilirubin total maupun direk) diperlukan untuk mendeteksi adanya kemungkinan metastasis hepatic, mengingat hati merupakan organ pertama yang sering menjadi tempat penyebaran kanker kolorektal melalui sistem vena porta (Hossain S et al., 2022).

Pemeriksaan penanda tumor karsinoembrionik (Carcinoembryonic Antigen/CEA) juga dilakukan sebagai indikator tambahan. Peningkatan kadar CEA sering dijumpai pada pasien dengan kanker kolorektal, terutama pada stadium lanjut atau bila telah terjadi metastasis. Walaupun tidak spesifik untuk diagnosis awal,

kadar CEA sangat berguna untuk pemantauan pascaoperasi dan deteksi dini kekambuhan (recurrence) (Hossain S et al., 2022; Amin MB et al., 2017).

2. Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan radiologi bertujuan untuk mengevaluasi luas lesi primer, keterlibatan kelenjar limfa regional, serta kemungkinan metastasis jauh.

- Ultrasonografi (USG) abdomen digunakan sebagai pemeriksaan awal yang non-invasif untuk mendeteksi lesi metastatik pada hati dan organ intraabdominal lainnya.
- Computed Tomography (CT) scan dengan kontras merupakan modalitas utama untuk menilai infiltrasi dinding kolon, invasi ke organ sekitar, serta metastasis paru dan hati.
- Magnetic Resonance Imaging (MRI), terutama MRI pelvis, sangat bermanfaat untuk menilai kedalaman invasi dinding rektum (T staging) dan keterlibatan jaringan sekitarnya, sehingga membantu dalam perencanaan terapi neoadjuvan dan pembedahan (Hossain S et al., 2022).

3. Pemeriksaan Endoskopi dan Biopsi

Kolonoskopi merupakan pemeriksaan standar emas dalam menegakkan diagnosis kanker kolorektal. Pemeriksaan ini memungkinkan visualisasi langsung seluruh lumen kolon, identifikasi lokasi lesi primer, serta pengambilan biopsi jaringan untuk pemeriksaan histopatologi. Hasil biopsi memungkinkan konfirmasi adanya sel adenokarsinoma, menentukan derajat diferensiasi histologis, dan memberikan dasar penentuan stadium TNM secara lebih akurat. Selain fungsi diagnostik, kolonoskopi juga memiliki nilai terapeutik dalam reseksi polip adenomatosa yang berpotensi menjadi lesi pra-maligna (Hossain S et al., 2022).

9. Penatalaksanaan Kanker Kolorektal

Karena informasi spesifik mengenai prinsip penatalaksanaan multidisiplin, jenis-jenis reseksi bedah (misalnya, hemikolektomi dekstra, reseksi anterior rendah), dan tujuan serta jenis reseksi yang dikaitkan dengan kedelapan lokasi dan stadium tumor yang detail tidak tersedia dalam dokumen-dokumen yang Anda unggah, saya akan menyusun subbab ini berdasarkan pengetahuan umum mengenai penatalaksanaan kanker kolorektal (KKR) dan mengintegrasikannya dengan informasi yang tersedia dalam referensi, terutama terkait dengan penekanan pada modalitas terapi dan stadium (Hossain S et al., 2022).

Prinsip Penatalaksanaan Multidisiplin

Penatalaksanaan kanker kolorektal (KKR) yang optimal melibatkan kolaborasi antara berbagai spesialis medis, termasuk ahli bedah, onkolog, radiolog, dan patolog, untuk menentukan strategi terapi terbaik bagi setiap pasien. Keputusan terapi didasarkan pada stadium penyakit, lokasi tumor, status molekuler tumor, dan kondisi kesehatan umum pasien. Modalitas utama yang digunakan meliputi pembedahan, kemoterapi, dan terapi target (Hossain S et al., 2022).

Pembedahan (Tujuan dan Jenis Reseksi berdasarkan Lokasi dan Stadium)

Pembedahan adalah pilar utama dalam penatalaksanaan KKR, dengan tujuan kuratif utama untuk mengangkat tumor secara keseluruhan, bersama dengan kelenjar getah bening regional yang relevan, serta mengembalikan kontinuitas saluran cerna jika memungkinkan (Hossain S et al., 2022).

Pembedahan Berdasarkan Stadium

Tujuan dan jenis pembedahan disesuaikan secara ketat berdasarkan stadium penyakit:

1. Stadium 0 (carcinoma in situ) : Pembedahan adalah pilihan pengobatan standar untuk stadium ini.
2. Stadium I dan II : Pembedahan (reseksi) merupakan pilihan pengobatan standar, yang bertujuan untuk penyembuhan total.
3. Stadium III : Selain pembedahan untuk mengangkat tumor, pasien memerlukan kemoterapi adjuvan (setelah operasi) untuk mengurangi risiko kekambuhan.
4. Stadium IV (metastatis) : Penatalaksanaan menjadi lebih kompleks, seringkali memerlukan kombinasi pembedahan, kemoterapi sistemik, dan terapi target. Pembedahan dapat bersifat kuratif jika metastasis dapat direseksi total, atau paliatif jika tujuannya adalah mengurangi gejala atau komplikasi. Sayangnya, untuk stadium IV, tidak ada penyembuhan definitif yang pasti (Hossain S et al., 2022).

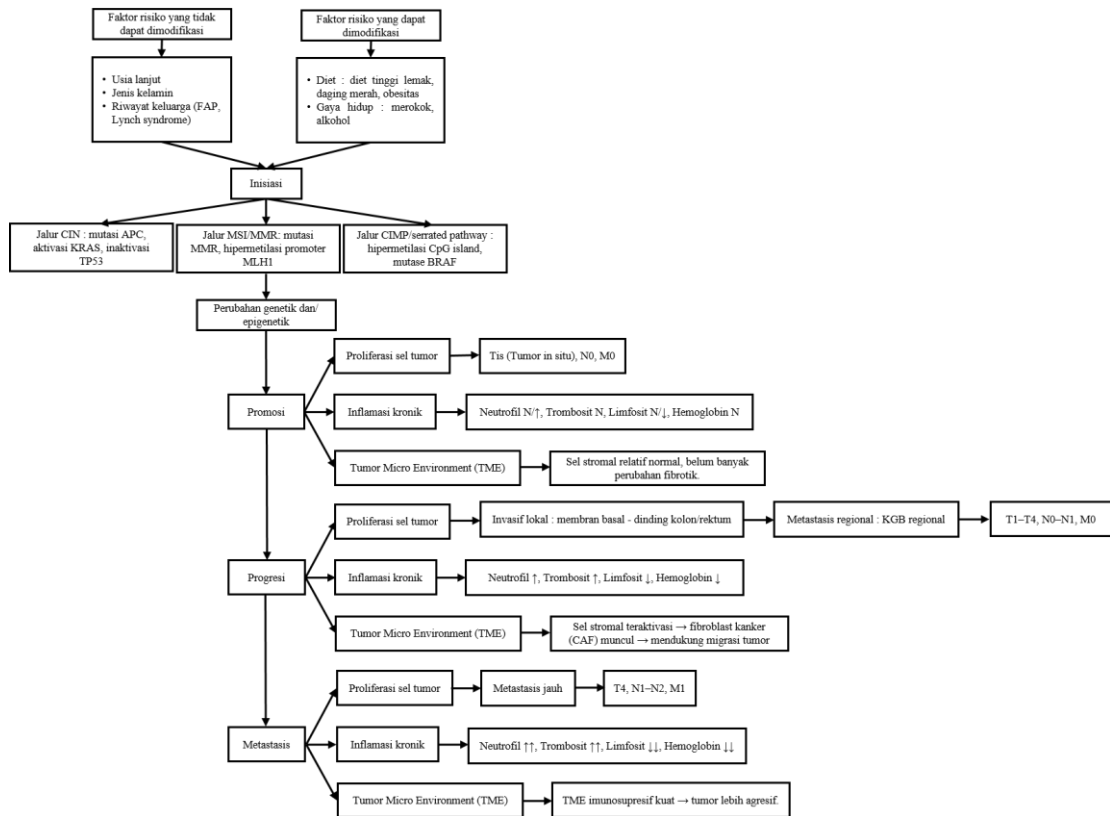
Jenis Reseksi Berdasarkan Lokasi Tumor

Jenis reseksi bedah (laparoskopi atau terbuka) dipilih berdasarkan segmen kolon atau rektum yang terlibat untuk memastikan pengangkatan onkologis yang memadai :

1. Tumor sekum dan kolon asenden : Untuk tumor di sekum dan kolon asenden, prosedur standar yang sering dilakukan adalah Hemikolektomi dekstra, di mana sebagian besar kolon kanan dan nodus limfa terkait diangkat.
2. Tumor kolon transversum : Penanganan tumor di kolon transversum dapat bervariasi antara reseksi segmen transversum atau Hemikolektomi ekstended.
3. Tumor kolon desenden : Tumor pada kolon desenden biasanya ditangani dengan Hemikolektomi sinistra, yang melibatkan pengangkatan kolon desenden dan nodus regional.
4. Tumor kolon sigmoid : Tumor pada kolon sigmoid ditangani dengan Sigmoidektomi, yang merupakan prosedur yang paling umum dilakukan.
5. Tumor rektum : Penanganan tumor rektum lebih kompleks karena lokasi anatomisnya yang sempit dan pentingnya mempertahankan fungsi sfingter untuk kontinensia.
 - Tumor rektum 1/3 proksimal : Biasanya ditangani dengan Anterior resection, yang bertujuan untuk mempertahankan sfingter dan menghindari kolostomi permanen.
 - Tumor rektum 1/3 medial : Sering memerlukan Low anterior resection (LAR), yang mungkin didahului oleh kemoradiasi neoadjuvan.
 - Tumor rektum 1/3 distal : Reseksi ini paling menantang. Selain Ultra low anterior resection (ULAR), kadang diperlukan Abdominoperineal resection (APR), yang mengakibatkan kolostomi permanen, terutama jika margin bedah bebas tumor tidak dapat dicapai saat mempertahankan sfingter.

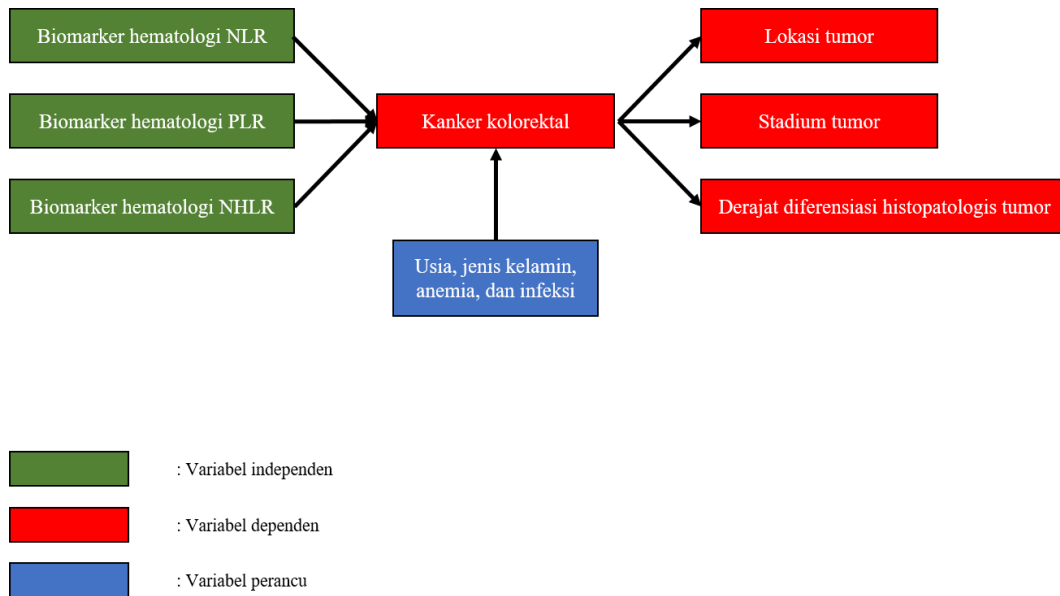
Penggunaan teknik bedah minimal invasif seperti reseksi laparoskopik dan robotik kini menjadi praktik umum, terutama untuk KKR stadium awal hingga menengah. Namun, penentuan fungsi reseksi laparoskopik pada pasien dengan KKR rektum tingkat dangkal masih menjadi isu penting dalam bedah dan pelatihan (Joachim C, Macni J, Drame M, et al.,2019)

10. Kerangka Teori



Gambar 9. Kerangka teori

11. Kerangka Konsep



Gambar 10. Kerangka konsep

12. Hipotesis Penelitian

Hipotesis penelitian ini, antara lain :

a. H_0

Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara biomarker Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR), dan Neutrophil-Hemoglobin Lymphocyte Ratio (NHLR) dengan lokasi tumor, stadium, dan derajat diferensiasi histopatologi kanker kolorektal.

b. H_1

Terdapat hubungan yang bermakna antara biomarker Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-Lymphocyte Ratio (PLR), dan Neutrophil-Hemoglobin Lymphocyte Ratio (NHLR) dengan lokasi tumor, stadium, dan derajat diferensiasi histopatologi kanker kolorektal.