

**PENGARUH PEMBERIAN KEMOTERAPI *NEOADJUVANT*
TERHADAP KADAR CEA DAN *SURVIVAL*
Studi Observasional Analitik pada Pasien Kanker Rektum Stadium III
di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode 2018 – 2023**

Skripsi

Untuk memenuhi sebagian persyaratan
mencapai gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Linailil 'Ulya

30102100120

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM SULTAN AGUNG
SEMARANG**

2024

Skripsi

**PENGARUH PEMBERIAN KEMOTERAPI *NEOADJUVANT*
TERHADAP KADAR CEA DAN *SURVIVAL***

**Studi Observasional Analitik pada Pasien Kanker Rektum Stadium III
di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode 2018 – 2023**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh:

Linailil 'Ulya

30102100120

Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
pada tanggal 3 Desember 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Susunan Tim Penguji

Pembimbing I

**dr. R. Vito Mahendra E, M.Si.Med.,
Sp.B - KBD**

Pembimbing II

Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B., FINACS

Anggota Tim Penguji

Dr. dr. Chodidjah, M.Kes

**Prof. Dr. Siti Thomas Zulaikhah, SKM.,
M.Kes**

Semarang, 3 Desember 2024

Fakultas Kedokteran
Universitas Islam Sultan Agung
Dekan,



Dr. dr. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF

SURAT PERNYATAAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Linailil 'Ulya

NIM : 30102100120

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul:

**PENGARUH PEMBERIAN KEMOTERAPI *NEOADJUVANT* TERHADAP
KADAR CEA DAN *SURVIVAL***

**Studi Observasional Analitik pada Pasien Kanker Rektum Stadium III di
Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode 2018 – 2023**

Adalah benar hasil karya saya dan penuh kesadaran bahwa saya tidak melakukan tindakan plagiasi atau mengambil alih seluruh atau sebagian besar karya tulis orang lain tanpa menyebutkan sumbernya. Jika saya terbukti melakukan tindakan plagiasi, saya bersedia menerima sanksi sesuai aturan yang berlaku.

Semarang, 3 Desember 2024

Yang menyatakan,


Linailil 'Ulya

PRAKATA

Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh

Alhamdulillah rabbilalamin, puji syukur kehadiran Allah SWT atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi dengan judul “Pengaruh Pemberian Kemoterapi *Neoadjuvant* terhadap Kadar CEA dan *Survival* (Studi Observasional Analitik pada Pasien Kanker Rektum Stadium III di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang Periode 2018 – 2023)” sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung Semarang.

Penyusunan skripsi sebagai tugas akhir merupakan proses panjang penuh liku, namun Allah dengan segala kebesaran-Nya memberikan kemudahan melalui berbagai pihak yang telah berbesar hati membantu penulis menuntaskan skripsi ini. Ucapan terima kasih tiada henti penulis sampaikan kepada:

1. Dr. dr. H. Setyo Trisnadi, S.H., Sp.KF., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sultan Agung.
2. dr. R. Vito Mahendra Ekasaputra, M.Si.Med., Sp.B – KBD sebagai dosen pembimbing pertama dan Dr. dr. Eko Setiawan, Sp.B., FINACS sebagai dosen pembimbing kedua yang bersedia meluangkan waktu untuk memberikan arahan dan motivasi hingga penelitian terselesaikan.
3. Dr. dr. Chodidjah, M.Kes sebagai dosen penguji pertama dan Prof. Dr. Siti Thomas Zulaikhah, SKM., M.Kes sebagai dosen penguji kedua yang bersedia meluangkan tenaga untuk memberikan saran dan perbaikan hingga penelitian mampu laksana di lapangan.

4. Ibu Puji Rahayu, Bapak Suwaji, dan Kakak Aryo Bismoko beserta keluarga besar yang tiada jemu mengalirkan dukungan doa, cinta, dan kecukupan sarana selama penelitian berjalan hingga terselesaikan.
5. Sahabat kuliah Lonnetta Ayu, Maharani Putri, Meivyta Setyarizky, Fayza Nahda, dan Amelia Risqi yang selalu bersedia bertukar pikiran untuk menuntaskan penelitian.
6. Sahabat seperjuangan penelitian “*Kanker Kolorektal 2024*” Ragita Shabrina, Abdullah Rizky, Dhanny Akbar, Dannyco Ulfi, dan Naufal Aditya yang tidak pernah menyerah dan saling mendukung hingga terselesaikannya penelitian.
7. Sahabat Asisten Laboratorium Fisiologi yang selalu dapat menyalakan semangat menghadapi segala tantangan penelitian.
8. Bapak/Ibu karyawan FK Unissula dan Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang telah membantu segala proses administrasi dan pengambilan data penelitian.

Semoga Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan dengan kebaikan yang berlipat ganda dari arah dan bentuk yang tidak pernah disangka. Sebagai akhir kata, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi seluruh pembacanya.

Wassalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh

Semarang, 28 November 2024
Penulis,



Linailil 'Ulya

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
PRAKATA.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SINGKATAN.....	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
INTISARI.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1. Tujuan Umum.....	4
1.3.2. Tujuan Khusus.....	4
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat Teoritis.....	5
1.4.2. Manfaat Praktis.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1. <i>Carcinoembryonic Antigen (CEA)</i>	6
2.1.1. Definisi <i>CEA (Carcinoembryonic Antigen)</i>	6
2.1.2. Cara Pengukuran Kadar <i>CEA</i>	6
2.1.3. Faktor yang memengaruhi kadar <i>CEA</i>	8
2.2. <i>Survival</i>	11
2.2.1. Definisi <i>Survival</i>	11
2.2.2. Analisis <i>Survival</i>	14
2.2.3. Faktor yang Memengaruhi <i>Survival</i>	19
2.3. Kanker Rektum.....	25
2.3.1. Definisi Kanker Rektum.....	25
2.3.2. Histopatologi Kanker Rektum.....	26

2.3.3.	Klasifikasi Kanker Rektum.....	28
2.3.4.	Gejala Klinis Kanker Rektum.....	30
2.3.5.	Faktor Resiko Kanker Rektum	31
2.3.6.	Tatalaksana Kanker Rektum	36
2.4.	Kemoterapi <i>Neoadjuvant</i>	39
2.4.1.	Definisi Kemoterapi <i>Neoadjuvant</i>	39
2.4.2.	Cara Pemberian Kemoterapi <i>Neoadjuvant</i>	39
2.5.	Pengaruh Pemberian Kemoterapi <i>Neoadjuvant</i> Terhadap Kadar CEA	43
2.6.	Pengaruh Pemberian Kemoterapi <i>Neoadjuvant</i> Terhadap <i>Survival</i>	44
2.7.	Kerangka Teori	46
2.8.	Kerangka Konsep	47
2.9.	Hipotesis	47
BAB III METODE PENELITIAN.....		48
3.1.	Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian.....	48
3.2.	Variabel dan Definisi Operasional.....	48
3.2.1.	Variabel	48
3.2.2.	Definisi Operasional	48
3.3.	Populasi dan Sampel.....	51
3.3.1.	Populasi Penelitian.....	51
3.3.2.	Sampel Penelitian	52
3.3.3.	Besar Sampel	53
3.4.	Instrumen dan Bahan Penelitian	54
3.4.1.	Instrumen Penelitian	54
3.4.2.	Bahan Penelitian	54
3.5.	Cara Penelitian.....	55
3.6.	Tempat dan Waktu	56
3.6.1.	Tempat	56
3.6.2.	Waktu	56
3.7.	Alur Penelitian.....	57
3.8.	Analisis Hasil.....	58

BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	59
4.1. Hasil Penelitian.....	59
4.1.1. Karakteristik Sampel	59
4.1.2. Analisis Univariat	60
4.1.3. Analisis Bivariat	62
4.2. Pembahasan	66
4.2.1. Perbedaan kadar CEA pada pasien yang mendapat modalitas terapi pembedahan dan kemoterapi <i>neoadjuvant</i> dengan pasien yang mendapat modalitas terapi pembedahan tanpa kemoterapi <i>neoadjuvant</i>	67
4.2.2. Perbedan <i>Survival</i> pada Pasien yang Menerima Kemoterapi <i>Neoadjuvant</i> dan Tanpa Menerima Kemoterapi <i>Neoadjuvant</i>	69
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	74
5.1. Kesimpulan.....	74
5.2. Saran.....	75
DAFTAR PUSTAKA.....	77
LAMPIRAN.....	84

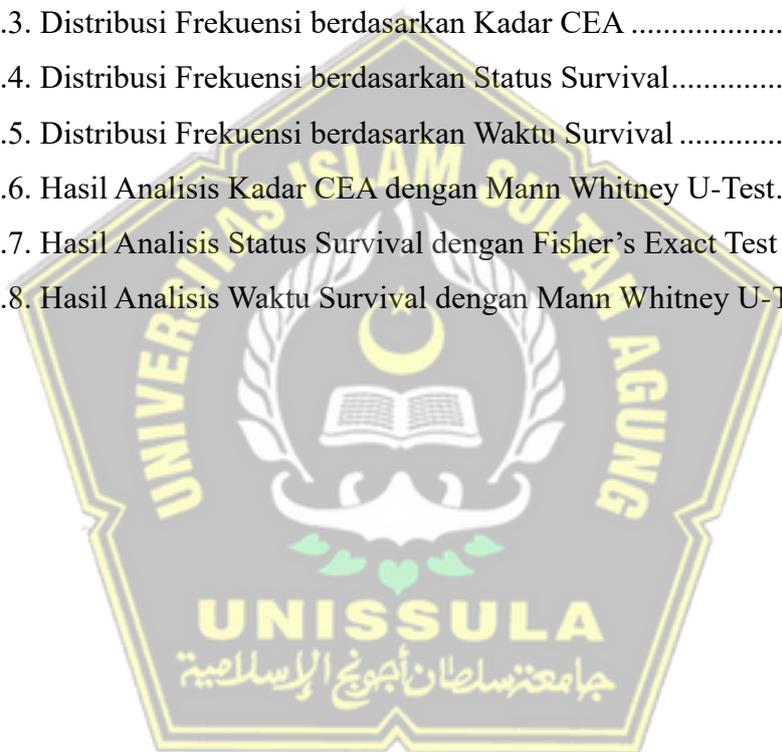


DAFTAR SINGKATAN

ACS	: <i>American Cancer Society</i>
CA19-9	: <i>Carbohydrate Antigen 19-9</i>
CAPEOX	: <i>Capecitabin + Oxaliplatin</i>
CEA	: <i>Carcinoembryonic Antigen</i>
CT	: <i>Computerised Tomography</i>
DFS	: <i>Disease Free Survival</i>
EGFR	: <i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>
ESMO	: <i>European Society for Medical Oncology</i>
FACS	: <i>Follow-up After Colorectal Surgery</i>
FOLFOX	: <i>Folinic acid, Fluorouracil, Oxaliplatin</i>
FU	: <i>Fluorouracil</i>
GI	: <i>Gastrointestinal</i>
GLOBOCAN	: <i>Global Burden of Cancer</i>
Gy	: <i>Gray (satuan turunan dosis radiasi pengion)</i>
HR	: <i>Hazard Ratio</i>
IBD	: <i>Inflammatory Bowel Disease</i>
nCRT	: <i>neoadjuvant Chemo-Radio Therapy</i>
NCCN	: <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OS	: <i>Overall Survival</i>
pCR	: <i>pathological Complete Response</i>
PNPK	: <i>Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran</i>
SPSS	: <i>Statistical Program for Social Science</i>
TNM	: <i>Tumor, Node, Metastasis</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Tumor Primer (T)	29
Tabel 2.2. Kelenjar Getah Bening (N)	29
Tabel 2.3. Metastasis (M).....	29
Tabel 2.4. Stadium Kanker Rektum	30
Tabel 4.1. Karakteristik Subjek.....	59
Tabel 4.2. Distribusi Frekuensi berdasarkan Pilihan Terapi.....	60
Tabel 4.3. Distribusi Frekuensi berdasarkan Kadar CEA	61
Tabel 4.4. Distribusi Frekuensi berdasarkan Status Survival.....	61
Tabel 4.5. Distribusi Frekuensi berdasarkan Waktu Survival	61
Tabel 4.6. Hasil Analisis Kadar CEA dengan Mann Whitney U-Test.....	62
Tabel 4.7. Hasil Analisis Status Survival dengan Fisher's Exact Test	63
Tabel 4.8. Hasil Analisis Waktu Survival dengan Mann Whitney U-Test	65



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Perubahan morfologi dan molekular adenoma-carcinoma sequence.....	27
Gambar 2.2. Perubahan morfologi dan molekular DNA repair.....	28
Gambar 2.3. Kerangka Teori.....	46
Gambar 2.4. Kerangka Konsep.....	47
Gambar 3.1. Alur Penelitian.....	57
Gambar 4.1. Grafik Perbedaan Distribusi Data Kadar CEA.....	62
Gambar 4.2. Grafik Perbedaan Distribusi Data Status Survival.....	64
Gambar 4.3. Grafik Perbedaan Distribusi Data Waktu Survival.....	65



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1.	Rekapitulasi Data Penelitian.....	84
Lampiran 2.	SPSS	87
Lampiran 3.	<i>Ethical Clearance</i>	95
Lampiran 4.	Surat Izin Penelitian	96
Lampiran 5.	Surat Selesai Penelitian	97
Lampiran 6.	Dokumentasi Penelitian.....	98



INTISARI

Kanker rektum merupakan keganasan dengan kekambuhan lokal lebih tinggi dibandingkan kanker kolon pada kejadian kanker kolorektal. Pengukuran kadar CEA menjadi prediktor nonspesifik untuk mengetahui status perkembangan kanker dan keberhasilan terapi. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian kemoterapi *neoadjuvant* terhadap kadar CEA dan *survival* pada pasien kanker stadium III di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode 2018 – 2023.

Penelitian ini adalah studi observasional analitik dengan desain *cross-sectional* menggunakan data rekam medis. Sampel berjumlah 52 pasien, terdiri dari 27 pasien yang mendapat kemoterapi *neoadjuvant* dilanjutkan pembedahan dan 25 pasien hanya mendapat terapi pembedahan tanpa pemberian kemoterapi *neoadjuvant*. Cara pengambilan sampel menggunakan teknik *consecutive sampling*. Data yang diperoleh dianalisis univariat dan bivariat menggunakan *Mann-Whitney* dan *Fisher's Exact Test*.

Hasil uji statistik ditemukan terdapat perbedaan yang signifikan pada rerata kadar CEA ($p = 0,000$). Data *survival* terdiri atas status *survival* dan waktu *survival*, ditemukan tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada rerata waktu *survival* ($p = 0,35$) dan tidak terdapat hubungan yang signifikan pada status *survival* ($p = 0,341$) antara kelompok yang mendapat kemoterapi *neoadjuvant* dilanjutkan pembedahan dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapat kemoterapi *neoadjuvant*. Perhitungan risiko relatif diperoleh PR 95% sebesar 0,309 (0,034 – 2,777).

Berdasarkan hasil penelitian di atas dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh pemberian kemoterapi *neoadjuvant* terhadap kadar CEA dan tidak terdapat pengaruh pemberian kemoterapi *neoadjuvant* terhadap *survival* pada pasien kanker rektum stadium III di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode 2018 – 2023.

Kata Kunci: Kanker Rektum, Kemoterapi *Neoadjuvant*, Kadar CEA, *Survival*

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker rektum merupakan bagian dari kanker kolorektal yang tercatat sebagai ancaman masalah kesehatan berupa keganasan dengan gambaran histopatologi adenokarsinoma pada 90% kasus secara keseluruhan (Dewi & A. Gondhowiardjo, 2021). Kanker rektum memiliki tingkat kekambuhan lokal lebih tinggi dan risiko metastasis lebih rendah apabila dibandingkan dengan kanker kolon pada kejadian kanker kolorektal. Kasus kanker rektum di Indonesia berpola sporadik dengan awitan usia dewasa muda < 40 tahun memiliki presentase > 30%, presentase tersebut cukup besar apabila dibandingkan dengan negara maju yang hanya memiliki presentase 2 – 8% kasus pada usia < 50 tahun dengan pola turunan keluarga (Puspitaningtyas *et al.*, 2024). Kasus awitan dini pada kanker rektum yang meningkat berkaitan dengan faktor risiko dapat dimodifikasi dan berdampak pada diferensiasi tumor yang buruk, risiko metastasis jauh lebih tinggi, hingga peluang kegagalan pengobatan lebih besar dibandingkan pada kasus yang ditemukan pada usia > 50 tahun (Makmun *et al.*, 2021).

Proporsi stadium tumor III – IV lebih signifikan ditemukan pada usia dewasa muda (69,3%) dibandingkan dengan usia lanjut (46,4%). Awitan kasus usia dewasa muda berpengaruh terhadap tingkat *survival* yang lebih buruk dibandingkan pada usia lanjut. Hal ini tentu akan menambah beban bagi negara berkembang, diperburuk dengan infrastruktur layanan kesehatan

dan deteksi dini yang masih terbatas (Mauri *et al.*, 2019). Oleh karena itu, pengukuran kadar *Carcinoembryonic Antigen* (CEA) diperlukan sebagai faktor prediktor non spesifik untuk mengetahui status perkembangan kanker dan parameter keberhasilan tatalaksana yang diberikan. Kanker rektum memiliki beragam pengobatan berdasarkan stadium dari kanker tersebut (Kemenkes, 2018), salah satunya adalah pemberian kemoterapi *neoadjuvant* sebelum terapi definitif sesuai pedoman *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) sebagai tatalaksana kanker kolorektal stadium III/IV (Sari *et al.*, 2019).

Menurut GLOBOCAN (2020), Benua Asia menempati urutan pertama dengan kasus mortalitas mencapai 59,6%. Angka kejadian kasus baru di Indonesia memiliki persentase 10% dengan persentase kematian 9,4% atau dapat diestimasikan dari jumlah 1,9 juta kasus menyebabkan 0,9 juta kematian. Kanker rektum dapat menimbulkan komplikasi berupa obstruksi, perforasi kolon, dan perdarahan saluran cerna bagian bawah. Risiko komplikasi berhubungan dengan peningkatan usia pasien dan proses penyakit yang sudah lanjut. Kondisi tersebut merupakan kegawatdaruratan yang memerlukan tindakan bedah secara langsung tanpa diberikan kemoterapi *neoadjuvant* sebelum pembedahan (Kemenkes RI, 2018).

Tatalaksana Kanker Rektum di Indonesia berdasarkan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) pada stadium II dan III mencakup kemoterapi *neoadjuvant* yang dapat diberikan secara kombinasi baik dengan radioterapi maupun tanpa radioterapi (Kemenkes RI, 2018). Sebuah

penelitian dari Paccagnella *et al* membuktikan manfaat yang didapatkan antara pasien yang mendapat kemoterapi *neoadjuvant* dilanjutkan pembedahan dibandingkan dengan pembedahan saja terhadap ketahanan hidup. Ketahanan hidup pasien yang mendapat kemoterapi *neoadjuvant* secara statistik lebih baik daripada yang tidak mendapatkan kemoterapi *neoadjuvant* (Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran, 2017). Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kadar CEA pasca terapi < 5 ng/ml merupakan prediksi *pathological complete response* (pCR) dan tingkat *survival* yang lebih baik. Kadar serum CEA dapat ditekan secara menyeluruh apabila tumor sensitif terhadap kemoterapi *neoadjuvant* (Hu *et al.*, 2018). Namun, kemoterapi *neoadjuvant* di Indonesia belum sepenuhnya diberikan kepada pasien kanker rektum stadium lanjut. Pasien kanker rektum yang datang dengan kondisi kegawatdaruratan akibat diagnosis dan skrining yang terlambat harus segera mendapatkan terapi pembedahan tanpa kemoterapi *neoadjuvant* dikarenakan berpotensi memperburuk kondisi pasien, menunda jadwal pembedahan sehingga memberikan waktu tumor berkembang semakin besar, dan meningkatkan toksisitas serta menambah biaya perawatan pasien.

Berdasarkan uraian di atas serta keuntungan dari pemberian kemoterapi *neoadjuvant* sebelum pembedahan dinilai dapat membantu untuk menurunkan kadar CEA dan meningkatkan survivalitas pada pasien kanker rektum stadium III. Oleh karena itu, penelitian ini diperlukan untuk mengetahui pengaruh pemberian kemoterapi *neoadjuvant* terhadap kadar

CEA dan *survival* pada pasien kanker rektum stadium III di Rumah Sakit Islam Sultan Agung yang mendapatkan modalitas terapi pembedahan sebagai upaya untuk mengetahui keberhasilan terapi yang telah diberikan.

1.2. Rumusan Masalah

Apakah terdapat pengaruh pemberian kemoterapi *neoadjuvant* terhadap kadar CEA dan *survival* pada pasien kanker rektum stadium III di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode 2018 – 2023?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian kemoterapi *neoadjuvant* terhadap kadar CEA dan *survival* pada pasien kanker rektum stadium III di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode 2018 – 2023.

1.3.2. Tujuan Khusus

1.3.2.1. Mengetahui perbedaan rerata kadar CEA setelah mendapat modalitas terapi pembedahan dan kemoterapi *adjuvant* pada pasien kanker rektum stadium III di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang mendapat pemberian dibandingkan dengan yang tidak mendapat pemberian kemoterapi *neoadjuvant*.

1.3.2.2. Mengetahui hubungan antara status *survival* dengan pemberian kemoterapi *neoadjuvant* pada pasien kanker rektum stadium III di Rumah Sakit Islam Sultan Agung

Semarang yang mendapat pemberian dibandingkan dengan yang tidak mendapat pemberian kemoterapi *neoadjuvant*.

1.3.2.3. Mengetahui perbedaan rerata waktu *survival* setelah mendapat modalitas terapi pembedahan dan kemoterapi *adjuvant* pada pasien kanker rektum stadium III di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang yang mendapat pemberian dibandingkan dengan yang tidak mendapat pemberian kemoterapi *neoadjuvant*.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Teoritis

Memberi informasi ilmiah terkait pengaruh pemberian kemoterapi *neoadjuvant* terhadap kadar CEA dan *survival* pada pasien kanker rektum stadium III.

1.4.2. Manfaat Praktis

1.4.2.1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan evaluasi dalam pemberian kemoterapi *neoadjuvant* pada pasien kanker rektum stadium III.

1.4.2.2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan pengambilan keputusan bagi tenaga medis untuk memberikan kemoterapi *neoadjuvant* dengan tepat kepada pasien kanker rektum stadium III.

1.4.2.3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumber rujukan untuk melakukan penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. *Carcinoembryonic Antigen (CEA)*

2.1.1. Definisi CEA (*Carcinoembryonic Antigen*)

Carcinoembryonic Antigen (CEA) merupakan glikoprotein yang terletak pada permukaan sel dan pertama kali diidentifikasi dalam ekstrak jaringan kanker usus besar manusia (Hu *et al.*, 2018). CEA terlibat dalam adhesi sel yang diproduksi selama perkembangan janin dan berhenti saat lahir, namun terdapat beberapa keadaan yang memungkinkan terjadinya peningkatan dalam kadar darah, yaitu kanker kolorektal (kolon dan rektum), kanker payudara, kanker paru-paru, kanker pankreas, perokok, dan kondisi jinak seperti sirosis hati, penyakit kuning, diabetes mellitus, pankreatitis, gagal ginjal kronis, kolitis, divertikulitis, sindrom iritasi usus besar, radang selaput dada, dan pneumonia (Shinkins *et al.*, 2017). Acuan rentang normal kadar CEA darah adalah 0 – 5 ng/ml dan meningkat pada sebagian besar kanker kolorektal, diperkirakan dapat terdeteksi 4 – 8 bulan sebelum berkembangnya gejala. Namun, peningkatan kadar CEA tidak dapat memberikan informasi spesifik tentang lokasi dan tingkat kekambuhan sehingga perlu dilakukan pemeriksaan lebih lanjut menggunakan *Computerised Tomography (CT) imaging* (Shinkins *et al.*, 2017).

2.1.2. Cara Pengukuran Kadar CEA

Menurut analisis *post-hoc* dari uji FOWARC (*trial registration*: NCT01211210) yang dilakukan oleh Hu *et al.* (2018), kadar serum CEA diukur pertama kali pada 7 hari sebelum kemoterapi *neoadjuvant* diberikan dan diukur kembali selama pemberian kemoterapi *neoadjuvant* berlangsung (*training cohort*: minggu ke-2, ke-4, ke-6, ke-8, dan ke-14 sejak awal pengobatan pra-operasi; *validation cohort*: minggu ke-2, ke-6, dan ke-12 sejak dimulainya kemoterapi *neoadjuvant*). Adanya peningkatan atau penurunan kadar CEA tergantung pada aktivitas tumor.

Pedoman internasional merekomendasikan setelah dilakukan perawatan bedah primer pada pasien kanker kolorektal, maka kadar CEA darah sebaiknya diukur dengan interval 3 – 6 bulan selama 5 tahun untuk mendeteksi kanker berulang (Benson *et al.*, 2021). Kadar CEA darah menurun setelah pengobatan kuratif primer berhasil, namun cenderung meningkat kembali apabila kanker kambuh. Kadar serum CEA diukur dengan flebotomi darah pasien kemudian mengirimkan sampel darah tersebut ke laboratorium biokimia untuk dilakukan analisis CEA. Apabila kadar CEA darah pasien $\geq 7 \mu\text{g/l}$, maka dilakukan pengulangan pengukuran. Rujukan pasien segera ke rumah sakit setempat diperlukan apabila kadar CEA dari pengukuran ulang mendapatkan hasil yang sama untuk dilakukan pemeriksaan lebih lanjut agar lebih akurat (Shinkins *et al.*, 2017).

2.1.3. Faktor yang memengaruhi kadar CEA

Kadar CEA dapat meningkat meskipun belum tentu terjadi kekambuhan kanker, sehingga disebut sebagai positif palsu. Terdapat beberapa variasi dalam penelitian menjadi faktor yang memengaruhi tingkat kadar CEA darah, di antaranya stadium penyakit primer, sisa penyakit, riwayat kemoterapi, lokasi kekambuhan kanker, dan kebiasaan merokok. Faktor-faktor tersebut dapat menjadi bias dalam penelitian, terutama apabila eksklusi pasien tidak tepat.

2.1.3.1. Stadium Penyakit Primer

Carcinoembryonic Antigen (CEA) merupakan salah satu antigen kanker yang mungkin meningkat dalam serum darah pasien kanker kolorektal dan telah rutin digunakan dalam penentuan stadium pasien kanker rektum. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Song *et al.*, (2018), sebanyak 674 pasien (444 adalah laki-laki dan 230 adalah perempuan) dengan usia rata-rata 56 tahun saat didiagnosis, dilakukan sistem penilaian *the 4-factor scoring system*, yaitu kadar CEA pasca perawatan, rasio CEA pra-pasca perawatan, kadar CA19-9, dan rasio CA19-9 pra-pasca perawatan, didapatkan hasil bahwa antigen tersebut merupakan biomarker prediktif yang baik terkait dengan penurunan stadium tumor pada pasien kanker rektum stadium lanjut.

2.1.3.2. Sisa Penyakit (*Residual Disease*)

Setiap akan dilakukan penelitian FACS (*Follow-up After Colorectal Surgery*), *Residual Disease* (sisa penyakit) dapat menjadi positif palsu kekambuhan dalam pengukuran kadar CEA. Sehingga diperlukan investigasi yang intensif terhadap sisa penyakit setelah terapi selesai (Shinkins *et al.*, 2017). Penurunan kadar CEA secara perlahan setelah perawatan bedah primer dapat memprediksi kekambuhan atau mungkin sisa penyakit pada periode awal setelah operasi.

2.1.3.3. Riwayat Kemoterapi

Berdasarkan uji *post hoc* Hu *et al.*, (2018), dalam kelompok validasi, semua pasien (46 orang) yang menjalani kemoterapi *neoadjuvant* memiliki rata-rata kadar CEA sebelum kemoterapi adalah sebesar 14 ng/ml dan rata-rata kadar CEA pasca kemoterapi adalah 6 ng/ml. Penelitian terbaru juga membuktikan bahwa kadar CEA menjadi prediktor independen dalam respon tumor terhadap kemoterapi *neoadjuvant* pada pasien kanker rektum.

2.1.3.4. Kekambuhan Kanker

Kekambuhan kanker dapat berupa timbulnya tumor primer baru pada organ yang sama, keganasan lain, kanker

in situ baru baik pada organ yang sama ataupun berbeda, dan sebagainya (Robinson *et al.*, 2014).

Kadar CEA yang meningkat perlahan di atas ambang batas dapat menjadi tanda kekambuhan kanker pada pasien. Namun, terdapat sejumlah pasien yang mengalami kekambuhan tanpa disertai dengan peningkatan kadar CEA dari ambang batas. Oleh karena itu, pengukuran kadar CEA saja tidak cukup untuk memastikan terjadinya kekambuhan kanker sehingga penting untuk digabungkan dengan CT *scan* terjadwal sesuai rekomendasi sebagian besar pedoman nasional (Primrose *et al.*, 2014).

2.1.3.5. Kebiasaan Merokok

Hasil pengukuran kadar CEA lebih tinggi secara signifikan pada perokok. Kebiasaan merokok merupakan faktor yang dapat diubah sehingga penderita kanker yang perokok harus diinformasikan mengenai resiko positif palsu tersebut dan dianjurkan untuk berhenti sebelum dilakukan pemeriksaan. Apabila pasien masih merokok terus menerus sebelum dilakukan pemeriksaan, maka kadar CEA tidak dapat diukur dengan pasti (Shinkins *et al.*, 2017).

2.2. *Survival*

2.2.1. Definisi *Survival*

Survival atau kelangsungan hidup merupakan jumlah penderita kanker yang hidup dibandingkan dengan jumlah sesama penderita kanker. Seorang penderita kanker memiliki kemungkinan bertahan hidup selama beberapa tahun (biasanya 5 – 10 tahun) setelah didiagnosis kanker. Perbedaan utama antara statistik mortalitas populasi dan *survival* pasien kanker adalah pada pembandingnya. Mortalitas populasi membandingkan antara angka kematian perseorangan dengan populasi keseluruhan, sedangkan *survival* membandingkan antara kelangsungan hidup seorang penderita kanker dengan sesama orang yang didiagnosis kanker. Bagi pasien kanker, statistik utama yang menjadi perhatian bukanlah angka kematian populasi, namun kelangsungan hidup individu sebagai perspektif klinis yang dapat memberikan prognosis untuk pasien dan jenis kanker tertentu (Mariotto *et al.*, 2014).

Terdapat beberapa istilah yang berbeda untuk situasi dan prognosis kanker yang berbeda.

2.2.1.1. *Survival Rates*

Survival rates atau tingkat kelangsungan hidup adalah statistik yang menggambarkan presentase rata-rata penderita kanker dengan jenis dan stadium yang sama akan bertahan hidup dalam jangka waktu tertentu (biasanya 5 tahun)

setelah didiagnosis. Saat ini, pasien yang didiagnosis kanker kolon dan rektum mungkin dapat memiliki *survival rates* yang lebih baik karena adanya peningkatan kualitas terapi seiring berjalannya waktu (American Cancer Society, 2017).

2.2.1.2. Overall Survival (OS)

Overall survival—disebut juga kelangsungan hidup *all cause, observed, crude survival*—merupakan ukuran kelangsungan hidup yang paling mudah dipahami. *Overall survival* atau kelangsungan hidup keseluruhan memperkirakan kemungkinan untuk tetap hidup beberapa saat setelah didiagnosis. Titik akhir (*endpoint*) OS adalah kematian sehingga dianggap sebagai ukuran kelangsungan hidup yang paling dapat diandalkan dan selalu tersedia. Namun, OS kurang spesifik untuk memberikan informasi kelangsungan hidup yang berkaitan dengan diagnosis kanker (Mariotto *et al.*, 2014).

Setiap pasien yang mangkir atau masih hidup saat evaluasi akan disensor karena OS memiliki periode waktu saat randomisasi dimulai hingga kematian. Uji klinis onkologi menggunakan OS sebagai baku emas titik akhir karena tujuan pengobatan kanker umumnya untuk memperpanjang kelangsungan hidup. Penggunaan OS terbatas pada penyakit yang perkembangannya lambat dan

diharapkan dapat bertahan jangka panjang. Hal ini memungkinkan OS dipengaruhi oleh pengobatan pada tahap selanjutnya, penggunaan agen lain secara berurutan, dan pengobatan *crossover*, sehingga sulit untuk menghubungkan titik akhir klinis dengan intervensi medis tertentu (Kilickap *et al.*, 2018). Selain itu, OS juga dapat dipengaruhi oleh kematian non-kanker karena menggunakan titik akhir kematian dengan sebab apapun (Delgado & Guddati, 2021).

2.2.1.3. *Disease-Free Survival* (DFS)

Disease-Free Survival (DFS) merupakan jangka waktu dimulai sejak garis dasar titik waktu (setelah operasi pengangkatan tumor, awal pengobatan, atau percobaan—randomisasi) hingga waktu kekambuhan terjadi. DFS ditetapkan oleh WHO pada tahun 1981 sebagai rentang waktu dari memulai pengobatan sampai bukti pertama kekambuhan keganasan ditemukan. Hasil pemeriksaan lanjutan yang diperlukan digunakan untuk mengonfirmasi tanpa mengubah pencatatan waktu terjadinya kekambuhan (Robinson *et al.*, 2014). Potensi keterbatasan pada DFS terletak pada titik akhir (*endpoint*), yaitu kejadian penyakit berulang. Tumor primer baru pada organ yang sama, keganasan lain, kanker *in situ* baru, dan sebagainya,

dipertimbangkan dalam beberapa uji coba sebagai peristiwa penyakit berulang (Robinson *et al.*, 2014).

Pada kanker usus besar, DFS dapat menggantikan OS pada penelitian randomisasi meta-analisis dalam skala besar, lebih dari 20.000 pasien, pada 18 orang secara acak. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa meskipun korelasi antara pengganti DFS terhadap OS pada kanker usus besar stadium III adalah kuat, namun pada kanker usus besar stadium II menunjukkan korelasi “*weak at best*”. Semakin lama kelangsungan hidup pasien setelah kekambuhan terjadi, semakin lemah pengganti DFS terhadap OS. Hal ini dikarenakan semakin lama pasien bertahan setelah kekambuhan kanker terjadi, maka semakin tinggi kemungkinan penyebab lain kematian pasien kanker (Robinson *et al.*, 2014).

2.2.2. Analisis *Survival*

2.2.2.1. Definisi Analisis *Survival*

Analisis *survival* merupakan kumpulan prosedur statistik untuk analisis data dengan variabel hasil yang diinginkan, yaitu waktu hingga suatu peristiwa terjadi. Waktu yang dimaksud adalah tahun, bulan, minggu, atau hari sejak awal *follow-up* dan bertahan selama beberapa periode hingga suatu peristiwa terjadi. Sedangkan peristiwa

yang dimaksud adalah kematian, timbulnya penyakit, kekambuhan penyakit, pemulihan atau suatu pengalaman penting yang mungkin terjadi pada seseorang. Meskipun terdapat lebih dari satu peristiwa yang dapat dipertimbangkan dalam analisis yang sama, hanya satu peristiwa yang mempunyai kepentingan tertentu. Peristiwa juga disebut sebagai kegagalan karena merujuk pada pengalaman negatif individu namun menjadi kejadian positif dalam analisis (Robinson et al., 2014).

Analisis ketahanan harus mempertimbangkan masalah analitis utama yang disebut data tersensor. Data tersensor terjadi ketika dari hasil penelitian memberikan informasi mengenai waktu kelangsungan hidup individu namun tidak diketahui secara pasti waktu seseorang tersebut untuk bertahan hidup. Terdapat tiga alasan terjadi data tersensor, di antaranya:

1. Seseorang tidak mengalami suatu peristiwa hingga rentang waktu penelitian berakhir;
2. Seseorang mangkir dalam rentang waktu penelitian;
3. Seseorang mengundurkan diri dari penelitian karena peristiwa negatif selain yang menjadi perhatian penelitian.

Sebagian besar penyensoran data analisis ketahanan adalah *right-censored*. Interval waktu ketahanan seseorang menjadi tidak lengkap karena terpotong di sisi kanan interval waktu kelangsungan hidup yang diamati karena penelitian telah berakhir. Selain *right-censored*, penyensoran data analisis ketahanan dapat berupa *left-censored* apabila diketahui telah terjadi peristiwa dalam rentang waktu penelitian, sehingga waktu kelangsungan hidup pasien tersebut sebenarnya kurang dari atau sama dengan rentang penelitian, namun tidak dapat diketahui secara pasti waktu terjadinya peristiwa tersebut. Analisis data ketahanan juga dapat berupa *interval-censored* yang terjadi apabila kelangsungan hidup pasien tersebut berada dalam interval waktu penelitian, namun tidak teramati karena terjadi di antara waktu pengamatan yang ditetapkan oleh peneliti.

Analisis ketahanan memiliki berbagai kegunaan, di antaranya adalah:

1. Memperkirakan probabilitas ketahanan terhadap suatu kejadian menurut waktu;
2. Menyimpulkan status kesehatan penduduk;
3. Membandingkan ketahanan suatu kejadian antar kelompok;

4. Mengidentifikasi laju suatu kejadian yang dialami penduduk dalam periode waktu tertentu (Robinson et al., 2014).

2.2.2.2. Metode Analisis *Survival*

Terdapat dua terminologi, yaitu fungsi ketahanan (*survival function*) dengan simbol $S(t)$ dan fungsi *hazard* (*hazard function*) dengan simbol $H(t)$. Fungsi ketahanan menjelaskan kemungkinan seseorang untuk *survive* lebih lama dari waktu spesifik t , sedangkan fungsi *hazard* merupakan kemungkinan gagal atau besarnya risiko seseorang untuk mengalami kejadian. Metode yang dapat digunakan untuk mengestimasi kurva waktu ketahanan dalam analisis fungsi ketahanan (*survival function*) adalah metode tabel kehidupan (*Life Table*) dan metode *Kaplan Meier*.

1. Metode *Life Table*

Penggunaan metode *life table* adalah dengan cara menentukan interval waktu yang dikehendaki. Metode *life table* memiliki syarat dan asumsi yang harus dipenuhi, yaitu kejelasan sejak awal pengamatan, efek yang diteliti harus jelas, dan harus berskala nominal dikotom atau sebanding dengan skala kategorikal. Selain itu, *lost to follow-up* dalam masa pengamatan

harus independen terhadap efek, dan risiko terjadinya efek pada interval waktu yang ditetapkan dianggap sama. Metode *life table* menganalisis data survival dengan mengelompokkan data dalam selang-selang dengan panjang sama dan disusun dalam suatu tabel (R. Hidayat, 2016).

2. Metode *Kaplan-Meier*

Kaplan-Meier berasal dari nama dua ahli statistik; Edward L. Kaplan dan Paul Meier ketika mereka melakukan kolaborasi menerbitkan makalah tentang cara menangani data waktu hingga peristiwa pada tahun 1958 yang dikenal dengan metode *Kaplan-Meier* hingga saat ini. Metode *Kaplan-Meier* berfungsi sebagai alat untuk mengukur frekuensi atau jumlah pasien yang bertahan dalam perawatan medis. *Kaplan-Meier* merupakan salah satu prediktor statistik non parametrik terbaik pada fungsi ketahanan untuk memberikan gambaran perbandingan dua populasi penelitian pada jangka waktu tertentu setelah pengobatan. Kurva pada *Kaplan-Meier* digunakan untuk menentukan kejadian, sensor, dan probabilitas kelangsungan hidup. Pada analisis kelangsungan hidup, interval ditentukan oleh kegagalan. Keterbatasan

metode *Kaplan-Meier* adalah tidak dapat digunakan untuk analisis multivariat sehingga hanya dapat mempelajari satu factor yang berpengaruh pada satu waktu (Etikan, 2017).

Metode *Kaplan-Meier* memiliki kelebihan dibandingkan dengan metode *Life Table* karena dapat memberikan proporsi ketahanan hidup yang pasti karena menggunakan ketahanan waktu secara tepat bukan berdasarkan interval. Terdapat dua konsep sederhana pada metode *Kaplan-Meier*, yaitu pasien tersensor dan peluang hidup dua bulan sama dengan peluang hidup pada bulan pertama dikalikan dengan peluang hidup pada bulan kedua, dan seterusnya (Etikan, 2017).

Pada analisis fungsi *hazard* menggunakan metode regresi Cox untuk menghitung risiko relatif terjadinya kejadian. Penaksiran fungsi *hazard* dapat dipakai untuk menghitung risiko relatif terjadinya kejadian dan memiliki hasil hampir sama dengan statistik parametrik.

2.2.3. Faktor yang Memengaruhi *Survival*

Ketahanan hidup pasien kanker kolorektal dapat dipengaruhi oleh riwayat alamiah dari penyakit dan intervensi pengobatan, sehingga faktor-faktor sebelum dan sesudah intervensi harus

diidentifikasi (Ohue *et al.*, 2022). Selain itu, faktor sosial ekonomi seperti kurangnya pendidikan, kemiskinan, dan ketimpangan pendapatan merupakan penentu sosial utama masyarakat. Beberapa determinan sosial tersebut telah diuji terkait pengaruhnya terhadap kejadian kanker kolorektal, stadium diagnosis, hingga *survival*, di antaranya adalah pendapatan, pendidikan, lingkungan yang tidak menguntungkan, status imigrasi, dukungan, dan jaringan sosial (Hines *et al.*, 2014).

2.2.3.1. Riwayat Alamiah Penyakit

Tingkat kelangsungan hidup relatif untuk kanker kolorektal adalah 64% dalam 5 tahun setelah diagnosis dan menurun menjadi 58% dalam 10 tahun. Prediktor terpenting dari kelangsungan hidup kanker kolorektal adalah stadium saat diagnosis. Tingkat kelangsungan hidup pada 39% pasien adalah 90% dengan diagnosis penyakit stadium lokal, namun menurun menjadi 71% dan 14% pada pasien dengan diagnosis penyakit stadium regional dan jauh (Ohue *et al.*, 2022).

2.2.3.2. Riwayat Intervensi Pengobatan

Penelitian telah menyelidiki tentang penambahan kemoterapi akan berdampak pada tingkat respons atau hasil jangka panjang, seperti kekambuhan lokal dan kelangsungan hidup (*survival*) (Feeney *et al.*, 2019).

Kemoradioterapi *neoadjuvant* efektif dalam menurunkan stadium, meningkatkan tingkat reseksi dan kontrol lokal, terutama pada pasien kanker rektal stadium rendah, serta meningkatkan *survival* pada pasien (Li *et al.*, 2016). Kemajuan terkini dalam pengobatan penyakit metastasis, termasuk peningkatan metode bedah dan pengembangan terapi yang ditargetkan dapat dengan cepat meningkatkan kelangsungan hidup pasien (Ohue *et al.*, 2022; Piawah & Venook, 2019).

Dalam analisis univariat, kehilangan BMI $\geq 7\%$ setelah pemberian dosis kemoterapi *neoadjuvant* yang lengkap, stadium T dan N patologis berkorelasi dengan *Overall Survival* (OS) (semua $p < 0,05$). Dalam analisis multivariat, kehilangan BMI $\geq 7\%$ (HR 1,984; 95% CI 1,061–3,709; $p = 0,032$) juga menjadi faktor prognostik independen untuk OS. Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa penurunan berat badan berlebihan selama pemberian kemoterapi *neoadjuvant* dapat memperburuk kelangsungan hidup pada pasien kanker rektum. Pemantauan nutrisi rutin dan dukungan nutrisi selama kemoterapi *neoadjuvant* disarankan sebagai bagian integral dari pendekatan multidisiplin untuk pasien kanker rektum (Lin *et al.*, 2016).

2.2.3.3. Sosial Ekonomi

1. Pendidikan

Dalam sebuah penelitian di Denmark, orang dengan tingkat pendidikan yang lebih tinggi memiliki kebiasaan makan yang lebih sesuai dengan pedoman diet nasional dibandingkan orang yang mengenyam pendidikan hanya sampai tingkat sekolah dasar. Perbedaan pada kebiasaan makan memungkinkan terjadinya perbedaan angka kejadian kanker kolorektal.

Kelangsungan hidup relatif pada pasien kanker kolorektal sedikit lebih buruk pada laki-laki dan perempuan yang mengenyam pendidikan dasar dibandingkan tingkat pendidikan lebih tinggi dengan angka kejadian kematian lebih rendah selama 9 bulan pertama pasca diagnosis. Namun, perbedaan angka kejadian kematian menjadi sama rata dan tidak terdapat perbedaan yang signifikan setelah 5 tahun pasca diagnosis (Coughlin, 2020).

2. Ketimpangan Pendapatan

Sebagian besar penelitian menunjukkan bahwa pendapatan rendah dikaitkan dengan peningkatan risiko kelangsungan hidup yang lebih buruk (Coughlin, 2020). Selain itu, orang yang menikah berpeluang lebih besar untuk memiliki asuransi kesehatan dan pendapatan

rumah tangga yang lebih tinggi, sehingga memiliki akses lebih luas untuk pemeriksaan kanker kolorektal dan memiliki kelangsungan hidup lebih baik (Coughlin, 2020).

3. Lingkungan yang Tidak Menguntungkan

Pada analisis kejadian kematian dan sensus data warga penduduk Belgia, Hagedoorn *et al.* (2018) meneliti hubungan antara indeks deprivasi kedudukan sosial ekonomi dan kejadian kematian akibat kanker kolorektal. Didapatkan hasil bahwa perempuan yang tinggal di lingkungan yang sangat miskin memiliki angka kematian jauh lebih tinggi akibat kanker kolorektal, meskipun pada penduduk laki-laki tidak ditemukan hubungan secara signifikan.

4. Ras

Kelangsungan hidup pasien kanker kolorektal dipengaruhi ras/etnis dan status sosial ekonomi. Pasien kanker kolorektal keturunan Afrika-Amerika memiliki tingkat kematian yang lebih tinggi dibandingkan pasien kulit putih non-hispanik ($p < 0,01$). Setelah disesuaikan dengan tingkat kemiskinan, risiko kematian yang lebih tinggi pada ras tersebut dikurangi (Coughlin, 2020).

5. Status Imigrasi

Berdasarkan data statistik Kanada yang meneliti hubungan antara status imigrasi dengan kejadian kematian akibat kanker kolorektal, didapatkan bahwa tingkat kematian cenderung lebih rendah pada kelompok imigran (Inggris, Italia, Jerman, Belanda, Polandia, dan Soviet) dibandingkan penduduk kelahiran Kanada.

Pada studi berbasis populasi di New South Wales, Australia dilakukan penelitian terkait hubungan antara imigrasi dari Asia dan kejadian kematian akibat kanker kolorektal. Pasien kelahiran Asia memiliki risiko kematian lebih rendah dibandingkan pasien penduduk asli Australia. Selain imigran Asia, pasien kanker kolorektal imigran dari Inggris dan Eropa Selatan juga memiliki risiko yang lebih rendah dibandingkan pasien penduduk asli Australia. Terdapat gradien peningkatan risiko seiring dengan lamanya tinggal di Australia.

6. Dukungan Sosial

Pada sebuah studi kohort terhadap pasien kanker kolorektal di Denmark, kejadian kematian jauh lebih tinggi diamati di antara pasien yang kehilangan pasangannya dibandingkan dengan pasien yang tinggal bersama dengan pasangan yang sama seperti sebelum

operasi kanker kolorektal. Selain itu, pasien yang menikah memiliki kemungkinan mendapat diagnosis pada tahap lebih awal dibandingkan pasien yang lajang atau bercerai (Coughlin, 2020).

2.3. Kanker Rektum

2.3.1. Definisi Kanker Rektum

Kanker rektum merupakan sebuah penyakit yang ditandai dengan pembelahan sel abnormal dan tidak terkendali. Apabila pembelahan sel ini terjadi di kolon atau rektum, maka disebut kanker kolorektal. Kolon dan rektum bersama dengan anus membentuk usus besar sebagai segmen terakhir dari sistem gastrointestinal (GI). Kanker kolorektal juga biasa disebut sebagai *bowel cancer*. Fungsi usus besar adalah menyerap air dan elektrolit dari bahan makanan serta membuang feses. Bagian pertama dari usus besar adalah kolon, sebuah tabung berotot dengan KOLON memiliki panjang sekitar 1,5 m (5 kaki) dan diameter 5 cm (2 inci) yang terbagi menjadi 4 bagian, yaitu kolon ascendens, kolon transversum, kolon descendens, dan kolon sigmoid. Sisa bahan makanan akan berpindah dari kolon ke dalam rektum—15 cm (6 inci) terakhir dari usus besar dan kemudian dikeluarkan melalui anus—3 cm (1 inci) pangkal distal dari usus besar.

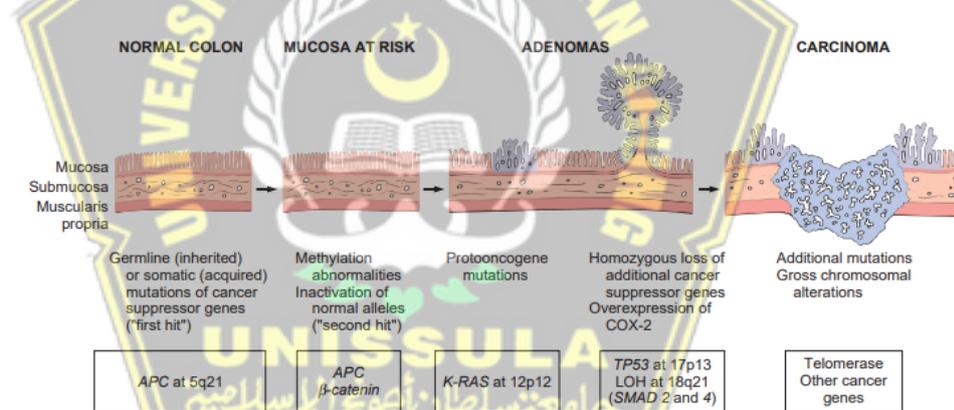
Secara anatomis, anus dan rektum sangat berdekatan, tetapi kanker pada anus diklasifikasikan terpisah dari kanker pada rektum

karena berasal dari jenis sel yang berbeda sehingga memiliki karakteristik yang berbeda. Begitu juga dengan kanker kolon dan kanker rektum, meskipun dikenal sebagai kanker kolorektal, keduanya tetap bervariasi dalam hal molekuler, biologis, dan gambaran klinis, serta hubungannya dengan faktor risiko (Pust *et al.*, 2017). Misalnya, kurangnya aktivitas fisik dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker kolon, namun tidak pada kanker rektum. Selain itu, pasien lebih mungkin didiagnosis menderita tumor di usus besar proksimal apabila sudah memasuki lanjut usia (dibandingkan lebih muda), berkulit hitam (dibandingkan kulit putih), dan perempuan (dibandingkan pria) (Siegel *et al.*, 2017).

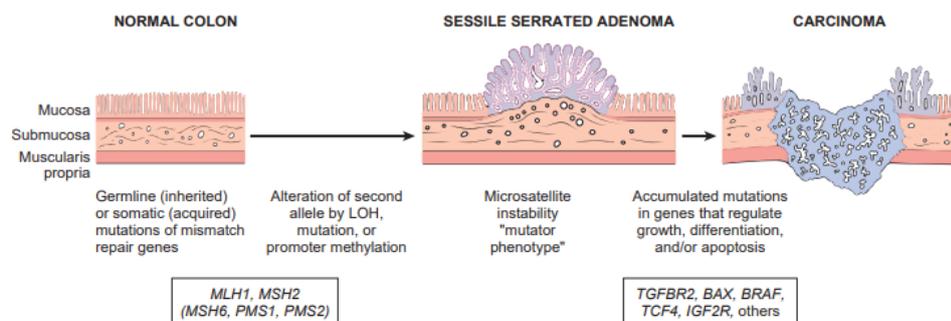
2.3.2. Histopatologi Kanker Rektum

Kanker kolorektal selalu diawali dengan pertumbuhan polip, yaitu pertumbuhan sel membentuk tumor bertangkai yang berkembang di lapisan mukosa (lapisan dalam) kolon maupun rektum. Setengah dari keseluruhan kasus polip paling umum terjadi rata-rata pada usia 50 tahun ke atas atau pada pasien yang menjalani kolonoskopi dengan prevalensi lebih tinggi pada kelompok usia lanjut laki-laki dibandingkan perempuan. Namun, kurang dari 10% polip diperkirakan berkembang menjadi kanker invasif, sebuah proses yang biasanya terjadi secara perlahan selama 10 hingga 20 tahun dan lebih mungkin terjadi seiring bertambahnya ukuran polip.

Polip diklasifikasikan berdasarkan pola pertumbuhannya sebagai adenomatosa yang merupakan prekursor kanker paling umum atau sering disebut *serrated* karena tampak bergerigi apabila diamati menggunakan mikroskop (Øines *et al.*, 2017). Polip bergerigi dibagi lagi berdasarkan karakteristik biologis menjadi polip bergerigi sesil (*sessile serrated polyps*), adenoma bergerigi tradisional (*traditional serrated adenomas*), dan polip hiperplastik (*hyperplastic polyps*). Polip bergerigi sesil paling sulit dideteksi ketika kolonoskopi karena berbentuk lebih datar, tertutup lapisan lendir, dan berwarna seperti jaringan di sekitarnya (ACS, 2020).



Gambar 2. 1. Perubahan morfologi dan molekular adenoma-carcinoma sequence



Gambar 2.2. Perubahan morfologi dan molekular DNA repair

2.3.3. Klasifikasi Kanker Rektum

Ketika polip berkembang menjadi kanker, polip dapat tumbuh ke dalam dinding kolon atau rektum dan menyerang pembuluh darah atau limfa yang membawa zat sisa dan cairan dari jaringan. Sel-sel kanker dapat menyebar melalui aliran darah ke organ lain, seperti hati, paru-paru atau dilepaskan langsung ke peritoneum. Penyebaran sel kanker ke bagian tubuh yang jauh dari lokasi di mana kanker pertama kali muncul disebut metastasis. Sejauh mana kanker menyebar saat diagnosis akan menentukan stadium kanker dan pilihan pengobatan sesuai prognosis.

Dua sistem penentuan stadium kanker yang paling umum adalah sistem tumor, kelenjar getah bening, dan metastasis (TNM) dari *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), yang biasanya digunakan dalam pengaturan klinis, dan sistem penentuan stadium ringkasan *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), digunakan untuk analisis deskriptif dan statistik data registrasi tumor (ACS, 2020). TNM mengklasifikasikan ekstensi tumor primer (T), kelenjar getah bening regional (N) dan metastasis jauh (M), sehingga *staging* akan dinilai berdasarkan T, N dan M. Klasifikasi TNM yang terbaru adalah TNM edisi ke 7 dan mulai digunakan pada 1 Januari 2010 (Kemenkes RI, 2018).

Tabel 2.1. Tumor Primer (T)

TX	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ada bukti terdapat tumor primer
Tis	Carcinoma in situ: intraepithelial atau invasi ke dalam lamina propria
T1	Tumor menginvasi submucosa
T2	Tumor menginvasi propria muskularis
T3	Tumor menginvasi seluruh propria muskularis hingga jaringan perikolorektal
T4a	Tumor berpenetrasi ke permukaan peritoneum visceral
T4b	Tumor menginvasi atau menempel pada struktur atau organ lain

Tabel 2.2. Kelenjar Getah Bening (N)

NX	Kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak ada metastasis ke kelenjar getah bening regional
N1	Metastasis ke 1 – 3 kelenjar getah bening regional
N1a	Metastasis ke 1 kelenjar getah bening regional
N1b	Metastasis ke 2 – 3 kelenjar getah bening regional
N1c	Endapan tumor di subserosa, mesenteris, atau jaringan nonperitoneal perikolik/perirectal tanpa metastasis kelenjar getah bening regional
N2	Metastasis ke ≥ 4 kelenjar getah bening regional
N2a	Metastasis ke 4 – 6 kelenjar getah bening regional
N2b	Metastasis ke ≥ 7 kelenjar getah bening regional

Tabel 2.3. Metastasis (M)

M0	Tidak ada metastasis jauh
M1	Ada metastasis jauh
M1a	Metastasis ke 1 organ (hepar, paru-paru, ovarium, kelenjar getah bening non regional)
M1b	Metastasis ke > 1 organ atau peritoneum

Tabel 2.4. Stadium Kanker Rektum

Stage	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	--	--
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1 – T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3 – T4	N1/N1c	M0	C	C2
	T2 – T3	N2a	M0	C	C1/C2
IIIC	T1 – T2	N2b	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3 – T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1 – N2	M0	C	C3
IVA	Any T	Any N	M1a	--	--
IVB	Any T	Any N	M1b	--	--

2.3.4. Gejala Klinis Kanker Rektum

Kanker kolorektal stadium awal seringkali tidak menunjukkan gejala sehingga penting untuk dilakukan *screening*. Saat tumor mulai bertambah ukuran memungkinkan terjadinya perdarahan atau penyumbatan usus. Gejala umum dari kanker rektum adalah sebagai berikut:

1. Perdarahan rektum;
2. Terdapat darah pada tinja atau toilet setelah buang air besar;
3. Feses berwarna gelap atau hitam dan bentuk lebih sempit;
4. Kram, nyeri, atau rasa tidak nyaman di perut bagian bawah;
5. Dorongan untuk buang air besar ketika usus kosong;
6. Sembelit atau diare yang berlangsung lebih dari beberapa hari;
7. Penurunan nafsu makan;

8. Penurunan berat badan tanpa disengaja;
9. Anemia akibat perdarahan (menimbulkan gejala lemah, lelah berlebihan, dan sesak napas) (acs, 2020).

Evaluasi tepat waktu terhadap gejala-gejala yang sesuai dengan kanker rektum sangat penting bagi semua usia, terlebih dengan meningkatnya insiden pada usia dewasa muda (Puspitaningtyas *et al.*, 2024).

2.3.5. Faktor Resiko Kanker Rektum

Lebih dari setengah (55%) kasus kanker kolorektal di Amerika Serikat disebabkan oleh faktor gaya hidup, termasuk pola makan yang tidak sehat, aktivitas fisik yang tidak memadai, konsumsi alkohol yang tinggi, dan kebiasaan merokok (Islami *et al.*, 2018). Perilaku tersebut dikaitkan dengan negara-negara berpenghasilan tinggi cenderung memiliki insidensi kanker kolorektal yang tinggi pula. Berdasarkan penelitian Kohler *et al.* (2016), menunjukkan bahwa orang dengan perilaku gaya hidup sehat memiliki risiko 27 – 52% lebih rendah terkena kanker kolorektal.

2.3.5.1. Riwayat Keluarga

Pasien kanker kolorektal memiliki presentase 30% dengan riwayat keluarga pernah mengalami kanker serupa (Jemal *et al.*, 2017). Hal ini menjadikan riwayat penyakit keluarga menjadi risiko paling penting untuk ditindaklanjuti (Jones *et al.*, 2020). Pasien dengan kerabat tingkat pertama

(orang tua, saudara kandung, atau anak) yang telah terdiagnosis mengidap kanker kolorektal memiliki risiko 2 – 4 kali lipat terkena penyakit ini dibandingkan dengan orang tanpa riwayat keluarga. Bahkan pada beberapa kasus juga dijumpai peningkatan risiko apabila terjadi adenoma pada kerabat jauh seperti halnya riwayat keluarga pada kerabat dekat (Samadder *et al.*, 2015). Sebagian besar kanker kolorektal yang dikelompokkan dalam faktor risiko penyakit keluarga mencerminkan interaksi antara faktor gaya hidup dan efek kumulatif dari variasi genetik (Tuohy *et al.*, 2014).

2.3.5.2. Riwayat Penyakit Dahulu

1. Riwayat Penyakit Usus Besar

Pasien yang memiliki riwayat kanker kolorektal sebelumnya akan berisiko untuk menderita kanker kolon atau rektum di kemudian hari, terutama apabila diagnosis awal ditegakkan saat usia muda. Riwayat polip adenomatosa juga akan meningkatkan risiko kanker kolorektal, terutama polip multipel. Risiko kanker kolorektal juga meningkat di antara individu dengan riwayat jenis kanker lain karena efek karsinogenik dari beberapa pengobatan.

2. *Inflammatory Bowel Disease (IBD)*

Penyakit radang usus kronis (*inflammatory bowel disease*) merupakan kondisi seumur hidup dengan diagnosis saat usia dewasa awal. Pasien dengan riwayat radang usus kronis memiliki risiko hampir 2 kali lipat terkena kanker kolorektal dibandingkan dengan populasi umum.

3. Diabetes Mellitus tipe 2

Pasien dengan riwayat diabetes mellitus tipe 2 lebih berisiko mengalami kanker kolorektal, terutama pada laki-laki dibandingkan perempuan. Peningkatan risiko antara diabetes mellitus tipe 2 dengan kanker kolorektal berkaitan dengan aktivitas fisik, indeks massa tubuh, dan lingkar pinggang.

2.3.5.3. Faktor yang Dapat Diubah

1. Keterbatasan Aktivitas Fisik

Aktivitas fisik sangat terkait dengan penurunan risiko kanker kolon, namun tidak dengan kanker rektum. Penelitian secara konsisten menunjukkan bahwa orang yang paling aktif secara fisik memiliki risiko 25% lebih rendah terkena tumor kolon proksimal dan distal dibandingkan orang yang kurang aktif.

Menjadi aktif secara fisik sejak usia muda dapat menurunkan risiko lebih lanjut (K. Hidayat *et al.*, 2020)

2. Obesitas

Berat badan berlebihan dapat meningkatkan risiko kanker kolorektal, bahkan di antara mereka yang aktif secara fisik. Dibandingkan dengan orang yang memiliki berat badan normal, pria yang mengalami obesitas memiliki risiko 50% lebih tinggi terkena kanker kolon dan 25% lebih tinggi terkena kanker rektum, sedangkan wanita yang mengalami obesitas mempunyai peningkatan risiko kanker kolon sebesar 10% dan tidak ada peningkatan risiko kanker rektum (Xue *et al.*, 2017). Obesitas juga dikaitkan dengan peningkatan lemak perut, diukur dengan lingkar pinggang atau rasio pinggang-pinggul, tetapi lemak yang tersimpan di dalam rongga perut tidak memengaruhi indeks massa tubuh dan lingkar pinggang. (Murphy *et al.*, 2018).

3. Diet

Pola makan memiliki kemungkinan besar memengaruhi risiko baik secara tidak langsung melalui kelebihan kalori dan obesitas, maupun secara langsung melalui unsur makanan tertentu. Pola makan berpengaruh besar terhadap komposisi mikrobioma

usus, yaitu triliunan mikroorganisme, termasuk > 1.000 jenis bakteri berbeda yang menghuni usus besar. Tingginya tingkat bakteri spesifik dalam mikrobioma dikaitkan dengan risiko kanker kolorektal (Wong & Yu, 2019). Pola makan dengan jumlah makanan yang mengandung banyak zat tertentu, seperti karbohidrat olahan, gula olahan, dan daging merah, memiliki potensi lebih tinggi untuk meningkatkan peradangan dan berhubungan dengan peningkatan risiko kanker kolorektal (Tabung *et al.*, 2018).

4. Kebiasaan Merokok

Badan Internasional untuk Penelitian Kanker melaporkan bahwa terdapat cukup bukti untuk menyimpulkan bahwa merokok menyebabkan kanker kolorektal. Sekitar 12% kasus kanker kolorektal di Amerika Serikat dijumpai pada pasien dengan riwayat kebiasaan merokok dengan risiko 50% lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak pernah merokok. Merokok juga dikaitkan dengan kelangsungan hidup spesifik kanker kolorektal yang lebih rendah, terutama untuk perokok saat ini (Ordóñez-Mena *et al.*, 2018).

5. Konsumsi Alkohol

Sebuah penelitian menemukan bahwa terjadi peningkatan risiko hampir 44% dengan hanya mengonsumsi alkohol satu gelas per hari (Bagnardi *et al.*, 2015). Pengaruh ini ditemukan lebih kuat pada laki-laki, terutama pada peminum berat, dibandingkan perempuan karena cenderung tidak mengonsumsi alkohol dalam jumlah banyak dan/atau karena perbedaan hormon dan metabolisme alkohol.

2.3.6. Tatalaksana Kanker Rektum

Pembedahan merupakan pengobatan utama kanker rektum, seringkali disertai dengan kemoterapi dan radiasi sebelum dan/atau setelah operasi untuk mengurangi risiko penyebaran dan kekambuhan. Kemoterapi yang digunakan dalam pengobatan kanker rektum sebagian besar sama dengan yang digunakan untuk kanker kolon (ACS, 2020). Berikut merupakan tatalaksana pada kanker rektum sesuai dengan perkembangan kanker,

2.3.6.1. Karsinoma *in situ*

Pilihan pengobatan pada karsinoma *in situ* meliputi polipektomi (pengangkatan polip), eksisi lokal, atau reseksi seluruh rektal. Reseksi ini dapat dilakukan melalui anus dan tidak memerlukan perawatan lebih lanjut.

2.3.6.2. Tahap Terlokalisasi

Pada tahap terlokalisasi, kanker telah tumbuh melalui lapisan pertama rektum ke lapisan yang lebih dalam, namun belum menyebar ke luar dinding rektum. Beberapa kanker rektum kecil yang terlokalisasi dapat diobati dengan pengangkatan melalui anus, tanpa sayatan perut.

Beberapa lokasi tumor mungkin melibatkan pengangkatan kanker dan beberapa jaringan di sekitarnya melalui satu atau lebih sayatan kecil di perut. Kanker dengan lokasi dekat anus memerlukan pembedahan dengan pengangkatan anus dan otot sfingter sehingga diperlukan kolostomi permanen. Sebagian besar kasus, tidak memerlukan pengobatan lebih lanjut kecuali pasien dengan resiko tinggi. Beberapa kondisi pasien yang tidak memerlukan pembedahan cukup diberikan terapi radiasi.

2.3.6.3. Tahap Regional

Pada tahap regional, kanker telah tumbuh menembus dinding rektum dan mungkin telah menyebar ke jaringan terdekat dan/atau kelenjar getah bening. Pasien dengan kanker stadium regional sebagian besar diobati dengan kemoterapi dan radiasi (kemoradiasi) sebelum operasi. Beberapa pasien juga mendapatkan kemoterapi setelah operasi (Kulaylat *et al.*, 2017).

2.3.6.4. Tahap Metastasis

Pada tahap metastasis, kanker telah menyebar ke organ dan jaringan yang jauh, seperti hati atau paru-paru. Sebagian kecil kasus, kanker dapat diobati dengan mengangkat semua tumor melalui pembedahan. Namun, perawatan paliatif (pembedahan, kemoterapi, dan/atau terapi radiasi) diperlukan untuk meringankan gejala dan memperpanjang kelangsungan hidup. Beberapa terapi bertarget telah disetujui untuk mengobati kanker rektum metastatik tertentu, yaitu VEGF dan EGFR *inhibitor*.

2.3.6.5. Kolostomi

Ketika segmen kolon atau rektum diangkat selama pembedahan, biasanya bagian yang sehat dapat disambungkan kembali sehingga pasien dapat buang air besar dengan normal. Namun, apabila penyambungan tidak dapat dilakukan segera, maka dokter bedah akan menghubungkan kolon dengan lubang (stoma) yang dibuat di kulit perut, disebut kolostomi, sehingga sisa bahan makanan tetap dapat keluar dari tubuh. Kolostomi hanya diperlukan sementara hingga masa penyembuhan selesai, sekitar 6 – 8 minggu, ahli bedah akan menyambungkan ujung kolon kembali dan menutup stoma.

2.4. Kemoterapi *Neoadjuvant*

2.4.1. Definisi Kemoterapi *Neoadjuvant*

Kemoterapi merupakan penggunaan obat sitotoksik pada terapi kanker yang dapat menghambat proliferasi sel kanker. Pemberian kemoterapi juga bertujuan untuk mengurangi massa dari sel kanker, memperbaiki dan meningkatkan kualitas hidup, serta mengurangi komplikasi penyakit kanker akibat metastasis. Kemoterapi yang diberikan sebelum tindakan operasi atau radiasi disebut dengan kemoterapi *neoadjuvant* (Kemenkes RI, 2018).

Sekitar 30% dari kasus kanker kolorektal berkembang di rektum. Lokasi anatomis rektum di dalam tulang panggul dan kedekatannya dengan struktur vital, meningkatkan tantangan terapeutik yang signifikan untuk mempertimbangkan pilihan *neoadjuvant* dan intervensi bedah. Kemoterapi *neoadjuvant* diperlukan untuk menurunkan stadium kanker sebelum operasi karena sebagian besar pasien kanker rektum datang dengan penyakit lokal stadium lanjut (Feeney *et al.*, 2019).

2.4.2. Cara Pemberian Kemoterapi *Neoadjuvant*

Terapi *neoadjuvant* melibatkan pilihan terapi lain, yaitu radioterapi, yang dapat digunakan sendiri maupun dalam kombinasi (Feeney *et al.*, 2019). Kemoterapi *neoadjuvant* yang dikombinasikan dengan pembedahan atau radiasi merupakan penanganan standar untuk pasien kanker kolorektal yang sudah bermetastasis.

Kemoterapi sistemik menjadi pilihan untuk kasus dengan penyakit metastasis yang tidak *resectable*. Pemeriksaan darah lengkap, tes faal ginjal (kreatinin dan ureum) dan faal hati, serta elektrolit darah diperlukan untuk memantau efek samping kemoterapi (Kemenkes RI, 2018). Berikut merupakan beberapa regimen kemoterapi,

1. *Leucovorin/ Ca-folinat*

Leucovorin, disebut juga *folinic acid* (asam folinat), merupakan turunan asam folat yang dapat digunakan sebagai antidotum antagonis asam folat. *Leucovorin* tidak termasuk obat antineoplastik, sehingga penggunaan bersama 5-FU tidak mempengaruhi farmakokinetik plasma, namun dapat menambah efek terapi dan efek samping penggunaan 5-FU pada pengobatan kanker.

2. *5-Flourourasil (5-FU)*

5-FU merupakan golongan antimetabolit pirimidin yang dinilai efektif untuk terapi kanker kolorektal, gaster, payudara, dan pankreas. Obat ini memiliki mekanisme kerja menghambat metilasi DNA dan RNA. Selain itu, 5-FU juga menimbulkan defisiensi timin yang mengganggu pertumbuhan dan dapat menyebabkan kematian sel.

3. *Oxaliplatin*

Oxaliplatin merupakan golongan obat pengalkilasi, salah satu bentuk derivat generasi ketiga dari senyawa platinum.

Senyawa platinum yang terdapat pada *oxaliplatin* akan berikatan dengan DNA untuk menghambat replikasi dan memicu terjadinya kematian sel. Selain itu, *oxaliplatin* akan menghentikan sintesis DNA dan RNA, merangsang reaksi imunologis, dan membentuk lesi DNA yang akan merangsang apoptosis sel-sel kanker.

Oxaliplatin memiliki aktivitas yang rendah sehingga perlu untuk dikombinasikan dengan obat kemoterapi lain untuk memberikan mekanisme sinergis, yaitu 5-FU.

4. *Capecitabine*

Capecitabine termasuk obat kemoterapi oral yang mekanisme kerjanya sama dengan fluorourasil. *Capecitabine* dimetabolisme menjadi fluorourasil dalam 3 langkah dan langkah terakhir merupakan metabolisme 5'-DFUR menjadi fluorourasil sebagai obat kemoterapi aktif yang terjadi pada sel tumor karena adanya konsentrasi timidin fosforilase (dThdPase) yang lebih tinggi dibandingkan sel normal. Pasien yang menggunakan antikoagulasi derivat kumarin dengan penggunaan bersamaan perlu pemantauan ketat dengan menilai perubahan parameter koagulasi (waktu protrombin).

5. *Irinotecan*

Irinotecan merupakan derivat alkaloid sitotoksik dari bahan semisintetik yang mudah larut dalam air, bersama

dengan metabolit aktifnya (SN-38) menghambat aksi enzim Topoisomerase I sehingga mencegah pemecahan DNA selama proses replikasi DNA dan kematian sel.

Saat ini, regimen standar kemoterapi yang dianjurkan adalah FOLFOX 6 atau modifikasinya (mFOLFOX6). Sebutan FOLFOX berasal dari kombinasi nama tiga jenis obat kemoterapi, yaitu *folinic acid*, *fluorouracil*, dan *oxaliplatin* (Deng *et al.*, 2019; Kemenkes RI, 2018). Menurut penelitian Deng *et al* (2019), hasil akhir dari penelitian FOWARC menunjukkan bahwa penambahan *oxaliplatin* pada kemoradioterapi berbasis *neoadjuvant* fluorouracil dan kemoterapi *adjuvant* setelah operasi TME menghasilkan tingkat pCR dan proporsi respons baik yang lebih tinggi di antara pasien kanker rektum stadium II – III, namun pemberian mFOLFOX6 tersebut tidak menunjukkan perbedaan pengaruh yang signifikan terhadap tingkat kekambuhan atau DFS. Oleh karena itu, *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) merekomendasikan standar kemoradioterapi pra-operasi untuk kanker rektum tetap *capecitabine* tunggal atau 5-FU (Li *et al.*, 2016).

Standar perawatan di Amerika Serikat untuk Sebagian besar adenokarsinoma rektal stadium II dan III mencakup kemoterapi *neoadjuvant* yang dikombinasikan dengan terapi radiasi jangka panjang atau jangka pendek pada kelenjar getah bening mesorektal. (Chapman *et al.*, 2019; NCCN, 2017). Hal ini selaras dengan

algoritma tatalaksana kanker rektum di Indonesia pada stadium II (T3 dan T4 nodus negatif) dan III (nodus positif), mencakup kemoterapi *neoadjuvant* yang dikombinasikan dengan terapi radiasi jangka pendek (5 x 5 Gy selama 5 hari) atau jangka panjang (25 x 2 Gy selama 5 minggu) (Kemenkes RI, 2018).

2.5. Pengaruh Pemberian Kemoterapi *Neoadjuvant* Terhadap Kadar CEA

Pasien kanker rektum dengan stadium T3 atau lebih tinggi dengan pembesaran kelenjar getah bening positif merupakan indikasi pemberian kemoterapi *neoadjuvant* sebagai pengobatan sebelum terapi definitif untuk menurunkan stadium penyakit, mengurangi risiko kekambuhan lokal, dan meningkatkan kemungkinan dilakukan prosedur *sphincter-sparing* untuk tumor letak rendah (Valentini *et al.*, 2016). Oleh karena keuntungan tersebut, maka penggunaan kombinasi radioterapi dan *neoadjuvant* lebih disarankan dibandingkan dengan *adjuvant* pada pasien kanker rektum (Feeney *et al.*, 2019). Pengetahuan optimal terkait faktor-faktor yang memprediksi respon terhadap pengobatan kemoterapi *neoadjuvant* dapat mengarahkan pada pengembangan strategi pengobatan individual disesuaikan dengan risiko pasien kanker rektum. Penanda biokimia dan karakteristik klinis, termasuk *carcinoembryonic antigen* (CEA), panjang tumor, dan luas lingkaran tumor telah diteliti sebagai faktor prediktif (Hu *et al.*, 2018). Tingkat kadar CEA sebelum dan sesudah tatalaksana kanker rektum digambarkan sebagai faktor prediktif independen terhadap respon kemoterapi *neoadjuvant* (Shin *et al.*, 2022).

Hasil penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kadar CEA < 5 ng/mL merupakan faktor prediktif bersama dengan *pathological complete response* (pCR), hasil evaluasi ahli patologi *blinded* bahwa tidak ditemukan sel hidup pada tumor primer dan kelenjar getah bening (ypT0N0), dan *5-year overall survival*. Perubahan tingkat CEA sebelum dan setelah tatalaksana kanker rektum direkomendasikan sebagai indikator tingkat kekambuhan walaupun CEA bukan penanda penyakit spesifik. Berbagai penelitian telah menyelidiki peran CEA sebagai faktor prognostik dan peningkatan kadar CEA berkaitan dengan prognosis yang buruk pada pasien kanker kolorektal (Joo *et al.*, 2021).

2.6. Pengaruh Pemberian Kemoterapi *Neoadjuvant* Terhadap *Survival*

Kombinasi kemoterapi dan radioterapi *neoadjuvant* (nCRT) menunjukkan hasil yang baik untuk pengelolaan kanker rektum. Sebanyak 823 pasien dengan adenokarsinoma rektum T3/T4 diacak untuk dimasukkan dalam kelompok kemoradioterapi jangka panjang *neoadjuvant* atau kelompok kemoradioterapi *adjuvant*. Hasil penelitian tersebut mengonfirmasi tingkat kekambuhan lokal dalam 5 tahun (*5-year local recurrence rates*) pada kelompok *neoadjuvant* (13% vs 6%), namun pada tingkat kelangsungan hidup 5 tahun (*5-year survival rates*) pada kedua kelompok tidak jauh berbeda (76% vs 74%, P = 0,8).

Manfaat kemoradioterapi kombinasi menghasilkan pengendalian lokal pascaoperasi reseksi radikal, tingkat kekambuhan lokal adalah 4% dan 35% untuk kelompok kombinasi dibandingkan kelompok radioterapi saja.

Kelompok kombinasi memiliki tingkat kelangsungan hidup 5 tahun (*5-year survival*) sebesar 29% dengan kelompok radioterapi saja sebesar 18%.

Pada pasien dengan kanker rektum yang secara klinis memiliki stadium T2 node positif, T3 node negatif, atau T3 node positif yang merupakan kandidat untuk operasi *sphincter-sparing*, FOLFOX *neoadjuvant* dan penggunaan kemoradioterapi panggul selektif tidak kalah dengan standar Amerika Utara saat ini, kemoradioterapi panggul *neoadjuvant* sehubungan dengan kejadian kekambuhan. Pasien yang menerima FOLFOX *neoadjuvant* dapat menghindari kemoradioterapi dengan presentase 89.6% dan kedua strategi pengobatan tersebut dapat meningkatkan kelangsungan hidup keseluruhan (Schrag *et al.*, 2023).

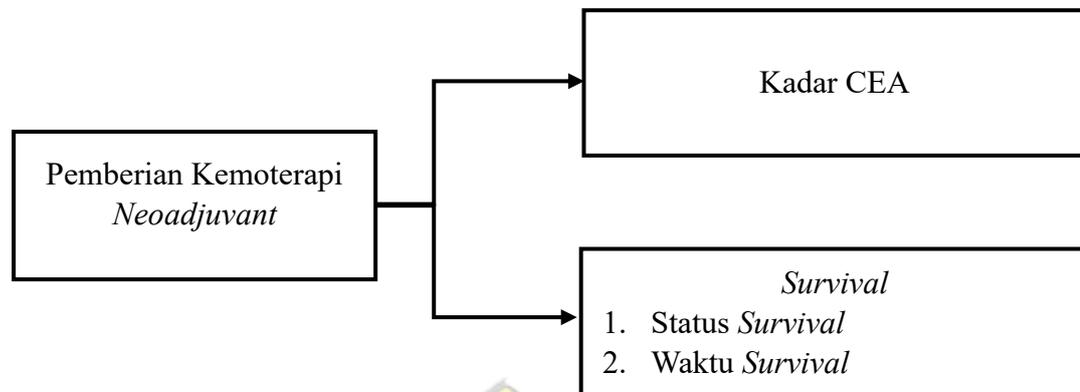
Namun, sebagian besar penelitian terbaru memberikan hasil bahwa kemoradioterapi *neoadjuvant* tidak memberikan manfaat signifikan untuk kelangsungan hidup pasien (Valentini *et al.*, 2014). Tingkat kekambuhan lokal (DFS) dan kelangsungan hidup secara keseluruhan (OS) telah meningkat secara progresif sebagai konsekuensi dari penyempurnaan teknik bedah dan radioterapi *neoadjuvant* untuk penatalaksanaan kanker rektum (Feeney *et al.*, 2019). Hal ini memungkinkan *survival* dipengaruhi oleh pengobatan pada tahap selanjutnya dan penggunaan agen lain secara berurutan sehingga sulit untuk menghubungkan titik akhir klinis dengan intervensi medis tertentu (Kilickap *et al.*, 2018).

2.7. Kerangka Teori



Gambar 2.3. Kerangka Teori

2.8. Kerangka Konsep



Gambar 2.4. Kerangka Konsep

2.9. Hipotesis

Terdapat pengaruh pemberian kemoterapi *neoadjuvant* terhadap kadar CEA dan *survival* pada pasien kanker rektum stadium III di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode 2018 – 2023.



BAB III

METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang dilakukan adalah penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross sectional*.

3.2. Variabel dan Definisi Operasional

3.2.1. Variabel

3.2.1.1. Variabel Bebas

Pemberian kemoterapi *neoadjuvant*

3.2.1.2. Variabel Tergantung

1. Kadar CEA pasien kanker rektum stadium III
2. Status *survival* dan waktu *survival* pasien kanker rektum stadium III

3.2.1.3. Variabel Prakondisi

Kanker rektum

3.2.2. Definisi Operasional

3.2.2.1. Kemoterapi *Neoadjuvant*

Kemoterapi *neoadjuvant* merupakan obat sitotoksik kombinasi 5-Flourourasil (5-FU) dan *Oxaliplatin* dengan mekanisme kerja *long-acting* yang dapat diberikan kepada pasien kanker rektum stadium III di Rumah Sakit Islam Sultan Agung periode 2018 – 2023, 5 – 12 minggu sebelum terapi pembedahan. Pada penelitian ini, kemoterapi

neoadjuvant tanpa kombinasi radioterapi diberikan secara injeksi IV sesuai dosis pada pedoman penatalaksanaan kanker kolorektal di Indonesia.

Data pemberian kemoterapi *neoadjuvant* dapat dikelompokkan sebagai berikut:

Ya : Pemberian kemoterapi *neoadjuvant*

Tidak : Tanpa pemberian kemoterapi *neoadjuvant*

Satuan ukur : mg/m^2

Skala data : Nominal

3.2.2.2. Kadar CEA (*Carcinoembryonic Antigen*)

Kadar CEA (*Carcinoembryonic Antigen*) merupakan penanda biokimia kanker rektum yang didapatkan dari hasil pemeriksaan laboratorium darah pasien kanker rektum stadium III di Rumah Sakit Islam Sultan Agung periode 2018 – 2023. Pemeriksaan kadar CEA dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Islam Sultan Agung dengan metode *Immunohistochemistry* (IHC) sesudah terapi pembedahan dan kemoterapi *adjuvant* pada pasien yang mendapatkan dan yang tidak mendapatkan kemoterapi *neoadjuvant*.

Satuan ukur : ng/ml

Skala data : Rasio

3.2.2.3. *Survival*

Survival pada penelitian ini merupakan rentang waktu yang diamati dari pasien dimulai saat diagnosis kanker rektum ditegakkan berdasarkan pemeriksaan histopatologi dari Laboratorium Patologi Anatomi hingga seluruh rangkaian terapi selesai dilaksanakan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. *Survival* akan diamati berdasarkan status dan waktu kelangsungan hidup pada pasien kanker rektum stadium III di Rumah Sakit Islam Sultan Agung periode 2018 – 2023 selama menjalani terapi pembedahan dan kemoterapi *adjuvant* pada pasien yang mendapatkan dan tidak mendapatkan kemoterapi *neoadjuvant*.

Data *survival* dapat dikelompokkan sebagai berikut:

1. Status *Survival*

Status *survival* merupakan kondisi pasien kanker rektum stadium III yang masih hidup (*survive*) atau meninggal.

2 : Pasien kanker rektum meninggal

1 : Pasien kanker rektum *survive*

Skala data : Nominal

2. Waktu *survival*

Waktu *survival* merupakan rentang waktu yang diamati dari pasien dimulai saat diagnosis kanker rektum ditegakkan berdasarkan pemeriksaan histopatologi hingga seluruh rangkaian terapi selesai dilaksanakan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Pasien diamati hingga mengalami kematian selama penelitian berlangsung.

Satuan ukur : Bulan

Skala data : Rasio

3.3. Populasi dan Sampel

3.3.1. Populasi Penelitian

3.3.1.1. Populasi Target

Populasi target dari penelitian ini adalah pasien kanker rektum.

3.3.1.2. Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau pada penelitian ini adalah pasien kanker rektum stadium III yang mendapatkan dan tidak mendapatkan kemoterapi *neoadjuvant* di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode 2018 – 2023.

3.3.2. Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah pasien kanker rektum stadium III yang pernah menjalani perawatan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung periode 2018 – 2023 dan memenuhi kriteria inklusi.

3.3.2.1. Kriteria Inklusi

1. Pasien kanker rektum stadium III yang pernah mendapatkan terapi pembedahan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode 2018 – 2023.
2. Pasien dewasa berusia 19 – 64 tahun.
3. Pasien yang memiliki data rekam medis lengkap meliputi nomor rekam medik, identitas lengkap, diagnosis, klasifikasi pentahapan kanker berdasarkan sistem TNM, dan pemeriksaan laboratorium berupa kadar CEA.
4. Adenokarsinoma rektum yang diverifikasi secara histologis.

3.3.2.2. Kriteria Eksklusi

1. Menderita kanker lain bersamaan dengan kanker rektum.
2. Terdapat bukti metastasis distal berdasarkan hasil CT dada dan abdomino-pelvis.
3. Memiliki kontraindikasi terhadap kemoterapi *neoadjuvant*.

3.3.3. Besar Sampel

Pemilihan sampel dilakukan dengan teknik *consecutive sampling*, yaitu pemilihan sampel yang sesuai dengan kriteria inklusi akan dijadikan sampel penelitian. Besar sampel pada penelitian ini mengikuti rumus besar sampel penelitian analitik numerik tidak berpasangan (Dahlan, 2016), yaitu:

$$n_1 = n_2 = 2 \left(\frac{S (Z\alpha + Z\beta)}{X_1 - X_2} \right)^2$$

Keterangan:

n = Jumlah sampel minimal yang diperlukan

$Z\alpha$ = Deviat baku alfa (1,960)

$Z\beta$ = Deviat baku beta (0,846)

S = Simpangan baku gabungan

$X_1 - X_2$ = Selisih minimal rerata yang dianggap bermakna

Dengan rumus simpangan baku gabungan sebagai berikut:

$$(S)^2 = \left(\frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{(n_1 - 1) + (n_2 - 1)} \right)$$

Keterangan:

S = Simpangan baku gabungan

s_1 = Simpangan baku kelompok 1 penelitian sebelumnya (3,3)

n_1 = Besar sampel kelompok 1 penelitian sebelumnya (196)

s_2 = Simpangan baku kelompok 2 penelitian sebelumnya (4,6)

n_2 = Besar sampel kelompok 2 penelitian sebelumnya (205)

$$(S)^2 = \left(\frac{(196 - 1)3,3^2 + (205 - 1)4,6^2}{(196 - 1) + (205 - 1)} \right)$$

$$(S)^2 = \left(\frac{2.123,55 + 4.316,64}{399} \right)$$

$$S = \sqrt{16,14}$$

$$S \approx 4$$

Selanjutnya dimasukkan ke dalam rumus besar sampel analitik numerik tidak berpasangan, sebagai berikut:

$$n_1 = n_2 = 2 \left(\frac{4 (1,96 + 0,846)}{3,95} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = 2 \left(\frac{4 (2,806)}{3,95} \right)^2$$

$$n_1 = n_2 = 16,14 \approx 17$$

$$n = 2 \times 17$$

$$n = 34$$

Berdasarkan penghitungan tersebut, maka besar sampel minimal untuk penelitian ini adalah 34, dengan masing-masing kelompok adalah 17 sampel.

3.4. Instrumen dan Bahan Penelitian

3.4.1. Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah data rekam medis pasien kanker rektum stadium III yang pernah menjalani perawatan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung periode 2018 – 2023.

3.4.2. Bahan Penelitian

Bahan pada penelitian ini adalah rekam medis berupa data hasil pemeriksaan kadar CEA pada pasien kanker rektum stadium III yang pernah menjalani perawatan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung periode 2018 – 2023. Kadar CEA diukur setelah seluruh rangkaian terapi definitif selesai dilaksanakan. Selain kadar CEA,

data *survival* juga akan didapatkan dari rekam medis berdasarkan waktu dan status kelangsungan hidup pasien setelah ditegakkan diagnosis berdasarkan pemeriksaan histopatologi hingga seluruh rangkaian terapi selesai diberikan kepada pasien kanker rektum stadium III yang mendapatkan maupun tidak mendapatkan kemoterapi *neoadjuvant* di Rumah Sakit Islam Sultan Agung periode 2018 – 2023.

3.5. Cara Penelitian

1. Mengajukan *Ethical Clearance* dan surat permohonan penelitian ke Rumah Sakit Islam Sultan Agung.
2. Mengumpulkan data rekam medis yang diperlukan untuk penelitian.
3. Mendata sampel pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.
4. Mencatat data hasil pemeriksaan kadar CEA pada pasien kanker rektum stadium III di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.
5. Mencatat rentang waktu dan status *survival* pasien berdasarkan data riwayat kunjungan yang tercantum di rekam medis.
6. Menganalisis komparasi pemberian dan tanpa pemberian kemoterapi *neoadjuvant* terhadap kadar CEA dan *survival* pada pasien kanker rektum stadium III yang pernah menjalani perawatan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung.

3.6. Tempat dan Waktu

3.6.1. Tempat

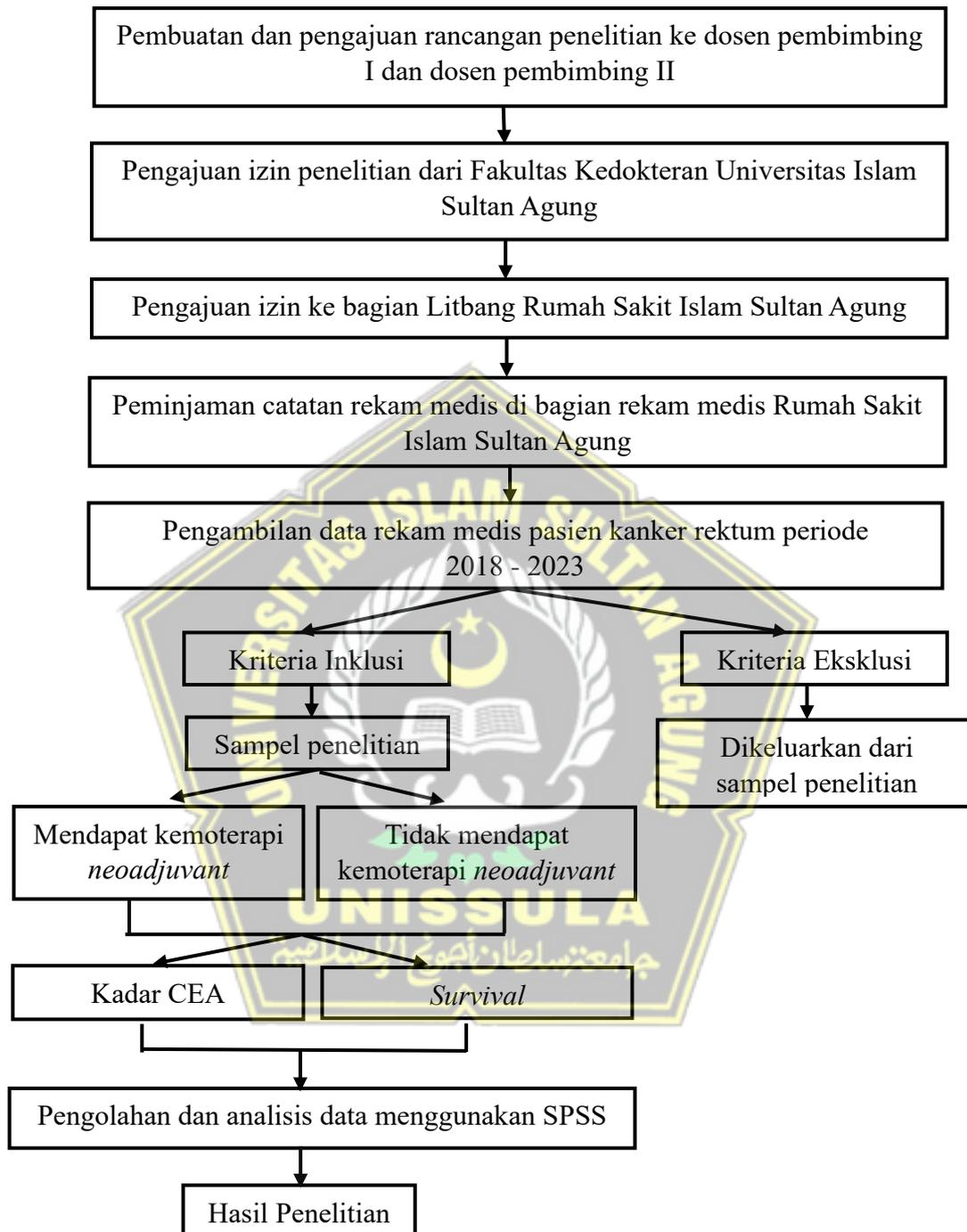
Penelitian dilakukan di Unit Rekam Medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung, Semarang.

3.6.2. Waktu

Penelitian dilaksanakan pada tanggal 20 Juli – 24 September 2024.



3.7. Alur Penelitian

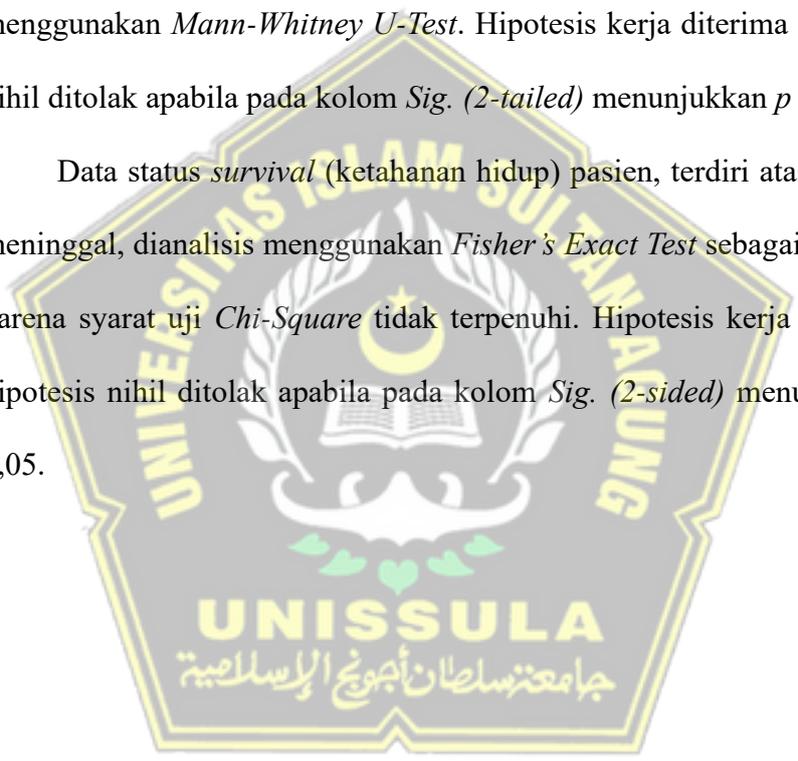


Gambar 3.1. Alur Penelitian

3.8. Analisis Hasil

Pada penelitian ini data terdiri atas kadar CEA dan *survival*, meliputi status dan waktu *survival*, dianalisis menggunakan *software* SPSS versi 27. Data Kadar CEA dan waktu *survival* diuji normalitas distribusi menggunakan *Saphiro-Wilk* karena besar sampel ≤ 50 . Data tidak berdistribusi normal sehingga dilakukan uji statistik inferensial menggunakan *Mann-Whitney U-Test*. Hipotesis kerja diterima dan hipotesis nihil ditolak apabila pada kolom *Sig. (2-tailed)* menunjukkan $p < 0,05$.

Data status *survival* (ketahanan hidup) pasien, terdiri atas *survive* dan meninggal, dianalisis menggunakan *Fisher's Exact Test* sebagai uji alternatif karena syarat uji *Chi-Square* tidak terpenuhi. Hipotesis kerja diterima dan hipotesis nihil ditolak apabila pada kolom *Sig. (2-sided)* menunjukkan $p < 0,05$.



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Hasil Penelitian

4.1.1. Karakteristik Sampel

Sampel pada penelitian ini menggunakan data sekunder di bagian rekam medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Jenis penelitian yang digunakan adalah observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional*. Teknik pemilihan sampel yang digunakan adalah *consecutive sampling* dan didapatkan 52 data rekam medis pasien yang memenuhi kriteria inklusi dari rekam medis pasien kanker rektum stadium III di RSISA pada periode 2018 – 2023 sebagai populasi terjangkau. Adapun deskripsi karakteristik sampel penelitian sebagai berikut:

Tabel 4.1. Karakteristik Subjek

Karakteristik	Frekuensi (n = 52)	Presentase (100%)
Usia		
< 60 tahun	37	71,2
≥ 60 tahun	15	28,8
Jenis Kelamin		
Perempuan	34	65,4
Laki-laki	18	34,6
BMI (kg/m²)		
<i>Underweight</i> (< 18,5)	19	36,5
Normal (18,5 – 22,9)	21	40,4
<i>Overweight</i> (23 – 24,9)	8	15,4
Obesitas I (25 – 29,9)	4	7,7
Obesitas II (≥ 30)	0	0

Sumber: Data primer 2024

Berdasarkan tabel 4.1. mengenai karakteristik sampel menunjukkan bahwa usia terbanyak pada penderita kanker rektum stadium III periode 2018 – 2023 di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang adalah < 60 tahun (71,2%) sebanyak 37 orang, sedangkan pasien dengan usia \geq 60 tahun (28,8%) sebanyak 15 orang. Sampel didominasi oleh perempuan (65,4%) dengan jumlah 34 orang, sedangkan pasien laki-laki (34,6%) sebanyak 18 orang. Proporsi BMI kategori normal memiliki jumlah terbesar (40,4%), dengan sejumlah 21 orang pasien. Kategori dengan jumlah besar berikutnya adalah *underweight* (36,5%) dengan sejumlah 19 orang pasien. Pasien dengan kategori *overweight* (15,4%) berjumlah minimal pada kedua kelompok, begitu juga dengan obesitas I (7,7%). BMI dengan kategori obesitas II (0%) tidak ditemukan pada kedua kelompok.

4.1.2. Analisis Univariat

1. Distribusi Frekuensi berdasarkan Pilihan Terapi

Tabel 4.2. Distribusi Frekuensi berdasarkan Pilihan Terapi

Pilihan Terapi	Frekuensi (n)	Persentase (%)
K. <i>Neoadjuvant</i> + Pembedahan + K. <i>Adjuvant</i>	27	51,9
Pembedahan + K. <i>Adjuvant</i>	25	48,1
Total	52	100

Sumber: Data primer 2024

Berdasarkan tabel 4.2. distribusi frekuensi pilihan terapi dari 52 pasien kanker rektum yang memenuhi kriteria inklusi dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok dengan kemoterapi *neoadjuvant* + pembedahan + *adjuvant* sebanyak 27

pasien (51,9%) dan kelompok dengan terapi pembedahan + *adjuvant* sebanyak 25 pasien (48,1%).

2. Distribusi Frekuensi berdasarkan Kadar CEA

Tabel 4.3. Distribusi Frekuensi berdasarkan Kadar CEA

Kadar CEA (ng/ml)	n (%)	Median (Min – Maks)
	52 (100)	3,18 (1,03 – 48,47)

Sumber: Data primer 2024

Berdasarkan tabel 4.3. menunjukkan pasien kanker rektum dengan kadar CEA pasca terapi memiliki median 3,18 ng/ml, dengan kadar CEA paling rendah 1,03 ng/ml dan kadar CEA paling tinggi 48,47 ng/ml.

3. Distribusi Frekuensi berdasarkan Status *Survival*

Tabel 4.4. Distribusi Frekuensi berdasarkan Status *Survival*

Status <i>Survival</i>	Frekuensi (n)	Persentase (%)
<i>Survive</i>	46	92,3
Meninggal	4	7,7
Total	52	100

Sumber: Data primer 2024

Berdasarkan tabel 4.4. diperoleh data status *survival* (ketahanan hidup) dari pasien kanker rektum dengan mayoritas memiliki status *survive* berjumlah 46 orang (92,3%) dan meninggal berjumlah 4 orang (7,7%).

4. Distribusi Frekuensi berdasarkan Waktu *Survival*

Tabel 4.5. Distribusi Frekuensi berdasarkan Waktu *Survival*

Waktu <i>Survival</i> (bulan)	n (%)	Median (Min – Maks)
	52 (100)	6 (0 – 12)

Sumber: Data primer 2024

Pada tabel 4.5. menunjukkan waktu *survival* pasien kanker rektum dihitung sejak pasien terdiagnosis secara histopatologi hingga seluruh proses terapi selesai. Waktu *survival* pada pasien kanker rektum memiliki median 6 bulan, dengan ketahanan hidup paling singkat adalah 0 bulan dan paling lama adalah 12 bulan selama terapi dilaksanakan.

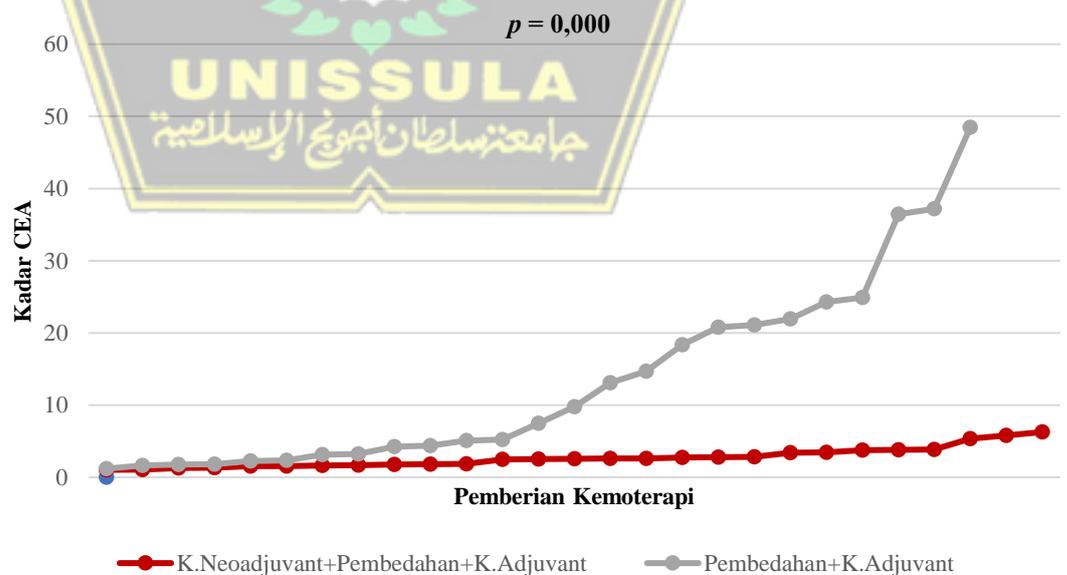
4.1.3. Analisis Bivariat

1. Pengaruh Pemberian Kemoterapi *Neoadjuvant* terhadap Kadar CEA

Tabel 4.6. Hasil Analisis Kadar CEA dengan *Mann Whitney U-Test*

Kadar CEA (ng/ml)	n	Median (min – maks)	Mean Ranks	<i>p-value</i>
Pemberian Kemoterapi <i>Neoadjuvant</i>	27	2,6 (1 – 6,3)	19,22	0,000
Tanpa Pemberian Kemoterapi <i>Neoadjuvant</i>	25	7,5 (1,2 – 48,5)	34,36	

Sumber: Data primer yang diolah, 2024



Gambar 4.1. Grafik Perbedaan Distribusi Data Kadar CEA

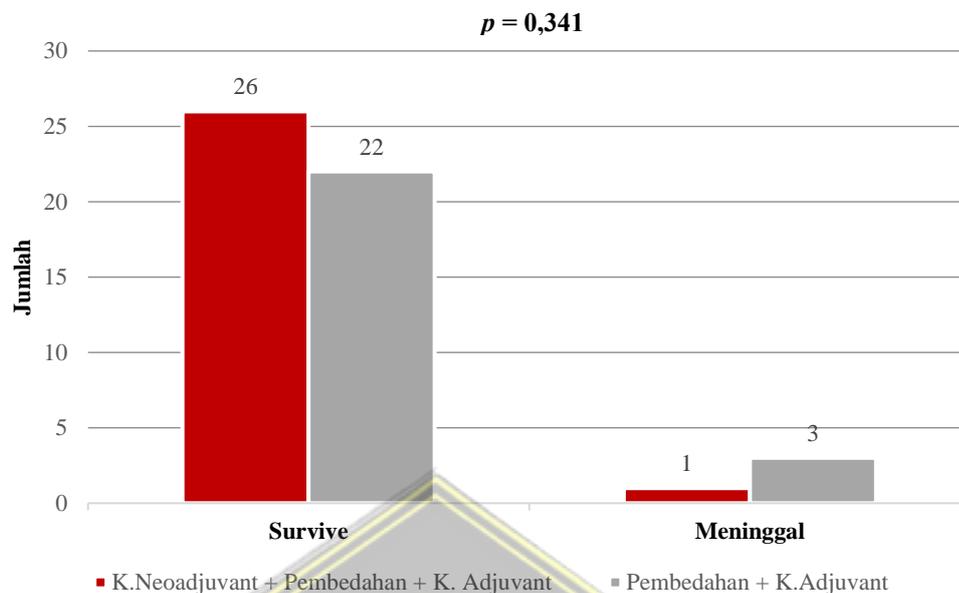
Berdasarkan hasil uji normalitas data dengan *Shapiro-Wilk* didapatkan nilai signifikansi $< 0,05$ sehingga data berdistribusi tidak normal dan tidak memenuhi syarat uji parametrik menggunakan *Independent Sample T-Test*. Analisis data menggunakan uji nonparametrik *Mann Whitney U-Test* diperoleh $p\text{ value} = 0,000$ ($p < 0,05$) dan dapat disimpulkan bahwa pada $\alpha = 5\%$ terdapat perbedaan yang signifikan pada rerata kadar CEA antara kelompok yang mendapat pemberian kemoterapi *neoadjuvant* dilanjutkan pembedahan dibandingkan dengan kelompok yang mendapat terapi pembedahan tanpa pemberian kemoterapi *neoadjuvant* pada pasien kanker rektum stadium III di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode 2018 – 2023.

2. Pengaruh Pemberian Kemoterapi *Neoadjuvant* terhadap Status *Survival*

Tabel 4.7. Hasil Analisis Status *Survival* dengan *Fisher's Exact Test*

Pemberian Kemoterapi <i>Neoadjuvant</i>	Status <i>Survival</i>				PR (95% CI)	<i>p-value</i>
	<i>Survive</i>		Meninggal			
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		
Ya	26	50	1	1,9	0,309	0,341
Tidak	22	42,3	3	5,8	(0,034 – 2,777)	

Sumber: Data primer yang diolah, 2024



Gambar 4.2. Grafik Perbedaan Distribusi Data Status *Survival*

Berdasarkan tabel 4.7. analisis data hubungan pemberian kemoterapi *neoadjuvant* terhadap status *survival* tidak memenuhi syarat uji nonparametrik *chi-square* sehingga analisis menggunakan uji alternatif *fisher's exact test* diperoleh *p value* = 0,341 ($p > 0,05$) dan dapat disimpulkan bahwa pada $\alpha = 5\%$ tidak terdapat hubungan yang signifikan pada status *survival* antara kelompok yang mendapat kemoterapi *neoadjuvant* dilanjutkan pembedahan dibandingkan dengan kelompok yang mendapat terapi pembedahan tanpa pemberian kemoterapi *neoadjuvant*. Perhitungan risiko relatif dengan angka *Prevalence Ratio* (PR) diperoleh 0,309 dengan 95% *Confidence Interval* antara 0,034 – 2,777, sehingga terapi pembedahan tanpa pemberian kemoterapi *neoadjuvant* tidak diperhitungkan sebagai faktor risiko kejadian status meninggal pada pasien kanker

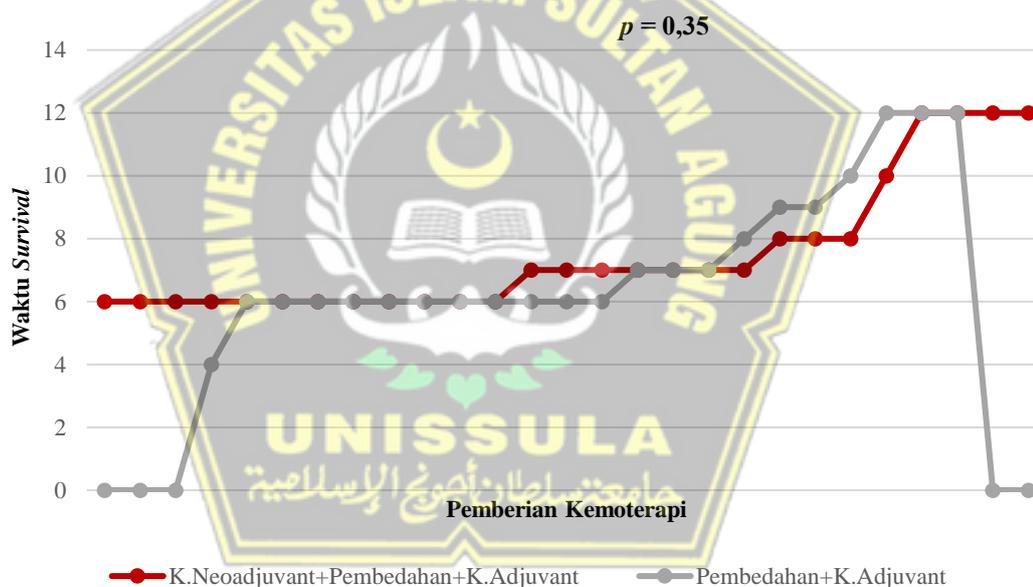
rektum stadium III di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode 2018 – 2023.

3. Pengaruh Pemberian Kemoterapi *Neoadjuvant* terhadap Waktu *Survival*

Tabel 4.8. Hasil Analisis Waktu *Survival* dengan *Mann Whitney U-Test*

Waktu <i>Survival</i> (bulan)	n	Median (min – maks)	Mean Ranks	<i>p-value</i>
Pemberian Kemoterapi <i>Neoadjuvant</i>	27	7 (5 – 12)	28,30	0,35
Tanpa Pemberian Kemoterapi <i>Neoadjuvant</i>	25	6 (0 – 12)	24,56	

Sumber: Data primer yang diolah, 2024



Gambar 4. 3. Grafik Perbedaan Distribusi Data Waktu *Survival*

Berdasarkan hasil uji normalitas data dengan *Shapiro-Wilk* didapatkan nilai signifikansi $< 0,05$ sehingga data berdistribusi tidak normal dan tidak memenuhi syarat uji parametrik menggunakan *Independent Sample T-Test*. Analisis data menggunakan uji nonparametrik *Mann Whitney U-Test*

diperoleh p value = 0,35 ($p > 0,05$) dan dapat disimpulkan bahwa pada $\alpha = 5\%$ tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada rerata waktu *survival* antara kelompok yang mendapat pemberian kemoterapi *neoadjuvant* dilanjutkan pembedahan dibandingkan dengan kelompok yang mendapat terapi pembedahan tanpa pemberian kemoterapi *neoadjuvant* pada pasien kanker rektum stadium III di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode 2018 – 2023.

4.2. Pembahasan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilaksanakan oleh peneliti pada tanggal 20 Juli – 24 September 2024, didapatkan sampel penelitian yang sesuai dengan hasil penelitian Puspitaningtyas *et al.* (2024) bahwa di Indonesia sebagian besar kanker rektum, bagian dari kanker kolorektal, menyerang pasien pada usia dewasa muda dibandingkan dengan negara maju sebelum memasuki usia lansia (≥ 60 tahun), di mana jumlah pasien dalam rentang usia produktif (< 60 tahun) pada kelompok yang mendapat kemoterapi *neoadjuvant* dilanjutkan pembedahan adalah 19 orang (36,6%) dan kelompok yang mendapatkan pembedahan tanpa pemberian kemoterapi *neoadjuvant* adalah 18 orang (34,6%).

Selain itu, jumlah pasien perempuan melebihi setengah dari jumlah sampel dibandingkan laki-laki (55,8% vs 44,2%). Perbedaan risiko kejadian kanker kolorektal berdasarkan jenis kelamin dipengaruhi oleh lingkungan, sifat biologi tumor, dan respon terapeutik pengobatan (Snyder *et al.*, 2021).

Insiden kanker kolorektal mengalami peningkatan pada kelompok perempuan *pascamenopause* yang disebabkan oleh terjadinya penurunan sistem imun tubuh secara perlahan akibat penuaan.

Menurut penelitian Shaukat *et al.* (2017) tingkat BMI pasien akan berpengaruh keberhasilan terapi dan mortalitas pasien, terutama pada BMI dengan kategori obesitas II ($> 30 \text{ kg/m}^2$). Sampel pada penelitian didominasi oleh pasien dengan kategori BMI *underweight* (23,1%) pada kelompok yang mendapat kemoterapi *neoadjuvant* dan kategori normal (21,2%) pada kelompok tanpa pemberian kemoterapi *neoadjuvant*. Efek kemoterapi setelah 24 jam akan menimbulkan mual dan muntah karena induksi refleksi muntah di hipotalamus oleh zat antitumor sehingga mengganggu penyerapan makanan dan menyebabkan proses inflamasi sehingga kebutuhan energi untuk metabolisme meningkat. Oleh karena itu, kebanyakan pasien mengalami malnutrisi (Benson *et al.*, 2022).

Berikut merupakan beberapa data yang akan diuraikan dalam pembahasan setelah melakukan analisis pada data yang didapatkan saat pelaksanaan penelitian.

4.2.1. Perbedaan kadar CEA pada pasien yang mendapat modalitas terapi pembedahan dan kemoterapi *neoadjuvant* dengan pasien yang mendapat modalitas terapi pembedahan tanpa kemoterapi *neoadjuvant*

Pada penelitian ini ditemukan bahwa rata-rata peringkat pada kadar CEA kelompok yang mendapat kemoterapi *neoadjuvant*

dilanjutkan pembedahan lebih rendah (19,22) apabila dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapatkan kemoterapi *neoadjuvant* (34,36), dengan perbedaan rerata antar kelompok adalah 15,14. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa pada $\alpha = 5\%$ terdapat perbedaan yang signifikan pada rerata kadar CEA antara kelompok yang mendapat kemoterapi *neoadjuvant* dilanjutkan pembedahan dibandingkan dengan kelompok yang mendapat terapi pembedahan tanpa pemberian kemoterapi *neoadjuvant* pada pasien kanker rektum stadium III di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode 2018 – 2023.

Hasil penelitian di atas sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Hu *et al.* (2018) bahwa kemoterapi *neoadjuvant* dilanjutkan dengan eksisi mesorektal total (TME) merupakan tatalaksana yang optimal untuk kanker rektum stadium lanjut dengan kadar CEA sebagai prediktor independen dalam respons tumor terhadap kemoterapi *neoadjuvant* ditunjukkan dengan kadar CEA yang rendah setelah semua terapi definitif selesai dilakukan. Data ini didukung oleh pedoman tatalaksana kanker rektum yang menyatakan bahwa kemoterapi *neoadjuvant* pada kanker rektum stadium II (T3 – 4, nodus negatif dengan penetrasi tumor melalui dinding otot) atau stadium III (nodus positif tanpa metastasis jauh) meningkatkan kontrol lokal regional terkait adanya risiko kekambuhan lokal regional relatif lebih tinggi karena dekatnya letak rektum dengan

struktur dan organ panggul, tidak adanya serosa di sekitar rektum, dan kesulitan teknis terkait dengan perolehan margin bedah yang lebar saat reseksi (NCCN, 2017). Pada penelitian Jeffri *et al.* (2024) juga didapatkan penurunan jumlah pasien dengan kadar CEA ≥ 5 ng/ml ke nilai normal lebih tinggi pada kelompok pasien yang mendapatkan kemoterapi *neoadjuvant* dilanjutkan pembedahan dibandingkan kelompok pembedahan saja. Kombinasi senyawa pada kemoterapi menargetkan sel yang sedang membelah untuk membantu menghambat pembelahan tidak terkendali dengan mengganggu sintesis dan merusak struktur DNA/RNA sel sehingga proses replikasi DNA pada siklus sel S2 terganggu. Data pada penelitian Rusli *et al.* (2021) menunjukkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara penurunan kadar tumor marker dengan massa tumor sebagai respons terhadap kemoterapi *neoadjuvant*.

4.2.2. Perbedan *Survival* pada Pasien yang Menerima Kemoterapi *Neoadjuvant* dan Tanpa Menerima Kemoterapi *Neoadjuvant*

Survival pada penelitian ini dibedakan menjadi status *survival* dan waktu *survival* yang diamati setelah diagnosis kanker rektum ditegakkan berdasarkan pemeriksaan histopatologi dari Laboratorium Patologi Anatomi hingga seluruh rangkaian terapi selesai dilaksanakan di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang. Data status *survival* tidak memenuhi syarat uji nonparametrik *chi square* sehingga data dianalisis menggunakan uji alternatif *fisher's*

exact test diperoleh *p value* = 0,341 ($p > 0,05$) dan dapat disimpulkan bahwa pada $\alpha = 5\%$ tidak terdapat hubungan yang signifikan pada status *survival* antara kelompok yang mendapat kemoterapi *neoadjuvant* dilanjutkan pembedahan dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapat kemoterapi *neoadjuvant*. Perhitungan risiko relatif dengan angka *Prevalence Ratio* (PR) diperoleh 0,309 dengan 95% *Confidence Interval* antara 0,034 – 2,777, sehingga terapi pembedahan tanpa pemberian kemoterapi *neoadjuvant* tidak diperhitungkan sebagai faktor risiko kejadian status meninggal pada pasien kanker rektum stadium III di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode 2018 – 2023.

Rata-rata peringkat pada waktu *survival* kelompok yang mendapat kemoterapi *neoadjuvant* dilanjutkan pembedahan lebih tinggi (28,30) apabila dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapatkan kemoterapi *neoadjuvant* (24,56) dengan perbedaan rerata antar kelompok adalah 3,74. Hasil uji statistik menunjukkan bahwa pada $\alpha = 5\%$ tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada rerata waktu *survival* antara kelompok yang mendapat kemoterapi *neoadjuvant* dilanjutkan pembedahan dibandingkan dengan kelompok yang tidak mendapat kemoterapi *neoadjuvant* pada pasien kanker rektum stadium III di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode 2018 – 2023.

Ketahanan hidup pasien selama menjalani terapi dipengaruhi oleh beberapa faktor, di antaranya stadium klinis dan komplikasi. Selain itu, jenis sel kanker, respons kanker terhadap kemoterapi, dan BMI memengaruhi durasi kemoterapi. Penambahan kemoterapi akan berdampak pada tingkat respons atau hasil jangka panjang, seperti kekambuhan lokal dan kelangsungan hidup (*survival*) (Feeney *et al.*, 2019). Prediktor terpenting dari kelangsungan hidup pasien kanker kolorektal adalah stadium saat diagnosis (Ohue *et al.*, 2022). Menurut penelitian dari Paccagnella *et al* terdapat perbedaan antara pasien dengan terapi pembedahan ditambah kemoterapi *neoadjuvant* dibandingkan terapi pembedahan saja terhadap OS dan DFS. Pasien yang mendapat pemberian kemoterapi *neoadjuvant* secara statistik lebih baik daripada yang tidak mendapatkan kemoterapi *neoadjuvant*, dengan perbandingan *5-years survival rate* 21% : 8% dan *10-years survival rate* 16% : 6% (Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran, 2017).

Pasien perempuan yang berusia lebih muda bertahan hidup lebih lama dibandingkan pasien laki-laki dengan usia yang sama karena peran penting status hormonal terhadap patogenesis dan prognostik kanker kolorektal. Estrogen telah terbukti secara konsisten meningkatkan hasil klinis pada perempuan yang mengonsumsi kontrasepsi oral atau terapi penggantian hormon. Perbedaan jenis kelamin memengaruhi insiden kanker rektum dan

pola ekspresi gen, namun signifikansi jenis kelamin sebagai faktor prediktif untuk *Overall Survival* (OS) kejadian kanker rektum belum dapat dipastikan (Snyder et al., 2021).

Data *survival* pada penelitian ini belum dapat mewakili *Overall Survival* (OS) dan *Disease Free Survival* (DFS) karena kelangsungan hidup setelah seluruh rangkaian terapi selesai hingga kejadian pasien kambuh atau meninggal tidak diamati.

Penelitian ini memiliki keterbatasan jumlah sampel karena tidak semua pasien kanker rektum stadium lanjut mendapatkan pemeriksaan kadar CEA terkait dengan kebijakan BPJS. Selain itu, unit rekam medis Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang sebagian besar masih menggunakan rekam medis cetak, tidak mencantumkan sebagian pemeriksaan laboratorium yang telah dilakukan kepada pasien dan belum mengoptimalkan penggunaan rekam medis digital. Hal tersebut meningkatkan kesulitan peneliti dalam menemukan pasien dengan hasil pemeriksaan laboratorium kadar CEA.

Keterbatasan perizinan dari Komisi Etik Rumah Sakit Islam Sultan Agung untuk menghubungi pasien melalui nomor telepon sebagai upaya perlindungan privasi dan kenyamanan pasien juga memengaruhi instrumen penelitian yang digunakan sehingga data *survival* yang diperoleh menjadi lebih terbatas. Peneliti juga tidak mengukur semua karakteristik, faktor risiko, dan faktor yang

memengaruhi pasien kanker rektum stadium lanjut, kadar CEA, dan *survival* karena ketidakterediaan data pada rekam medis. Keterbatasan waktu penelitian dan jumlah sampel belum memungkinkan peneliti untuk mengambil data yang lebih komprehensif.



BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan penelitian dan analisis data statistik yang telah dilakukan, dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut:

- 5.1.1. Terdapat pengaruh signifikan antara pemberian kemoterapi *neoadjuvant* dilanjutkan pembedahan terhadap kadar CEA dan tidak terdapat pengaruh signifikan antara pemberian kemoterapi *neoadjuvant* dilanjutkan pembedahan terhadap *survival* pada pasien kanker rektum stadium III di Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang periode 2018 – 2023.
- 5.1.2. Terdapat perbedaan rerata kadar CEA setelah mendapat modalitas terapi pembedahan dan kemoterapi *adjuvant* pada kelompok pasien kanker rektum stadium III yang mendapat pemberian kemoterapi *neoadjuvant* dengan rata-rata peringkat lebih rendah (19,22) dibandingkan kelompok tanpa pemberian kemoterapi *neoadjuvant* (34,36).
- 5.1.3. Tidak terdapat hubungan antara status *survival* dengan pemberian kemoterapi *neoadjuvant* pada kelompok pasien kanker rektum stadium III yang mendapat pemberian kemoterapi *neoadjuvant* dibandingkan kelompok tanpa pemberian kemoterapi *neoadjuvant*.
- 5.1.4. Terdapat perbedaan rerata waktu *survival* setelah mendapat modalitas terapi pembedahan dan kemoterapi *adjuvant* pada

kelompok pasien kanker rektum stadium III yang mendapat pemberian kemoterapi *neoadjuvant* dengan rata-rata peringkat lebih tinggi (28,30) dibandingkan kelompok pasien tanpa pemberian kemoterapi *neoadjuvant* (24,56).

5.2. Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, saran terkait dengan keterbatasan penelitian ini sebagai berikut:

5.2.1. Bagi Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang

Diharapkan pihak Rumah Sakit Islam Sultan Agung Semarang dapat meningkatkan kualitas pelayanan dan ketersediaan data di unit rekam medis agar kebermanfaatan rekam medis secara klinis maupun kepentingan ilmu pengetahuan dapat tercapai secara maksimal dengan tetap menjaga keamanan dan privasi pasien sesuai kode etik penelitian.

5.2.2. Bagi Peneliti Selanjutnya

1. Peneliti selanjutnya diharapkan dapat melakukan penelitian lebih lanjut mengenai karakteristik, faktor risiko, dan faktor yang memengaruhi kanker rektum stadium lanjut, kadar CEA dan *survival*.
2. Peneliti selanjutnya perlu melakukan pengamatan kelangsungan hidup pasien setelah pemberian seluruh rangkaian terapi selesai untuk mendapatkan data *Overall Survival* (OS) dan *Disease Free Survival* (DFS).

3. Perlu sampel penelitian lebih banyak untuk memperinci analisis statistik.
4. Perlu waktu penelitian lebih lama untuk dapat mengumpulkan data yang lebih komprehensif.



DAFTAR PUSTAKA

- ACS. (2020). Colorectal Cancer Facts and Figures 2020-2022. *American Cancer Society*, 66(11), 1–41. <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/colorectal-cancer-facts-and-figures/colorectal-cancer-facts-and-figures-2020-2022.pdf>
- American Cancer Society. (2017). *Colorectal Cancer Early Detection , Diagnosis , and Staging*. 1–40. <https://doi.org/cancer.org> | 1.800.227.2345
- Bagnardi, V., Rota, M., Botteri, E., Tramacere, I., Islami, F., Fedirko, V., Scotti, L., Jenab, M., Turati, F., Pasquali, E., Pelucchi, C., Galeone, C., Bellocchio, R., Negri, E., Corrao, G., Boffetta, P., & La Vecchia, C. (2015). Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose-response meta-analysis. *British Journal of Cancer*, 112(3), 580–593. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.579>
- Benson, A. B., Venook, A. P., Al-Hawary, M. M., Arain, M. A., Chen, Y. J., Ciombor, K. K., Cohen, S., Cooper, H. S., Deming, D., Farkas, L., Garrido-Laguna, I., Grem, J. L., Gunn, A., Hecht, J. R., Hoffe, S., Hubbard, J., Hunt, S., Johung, K. L., Kirilcuk, N., ... Gurski, L. A. (2021). Colon cancer, Version 2.2021. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 19(3), 329–359. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0012>
- Benson, A. B., Venook, A. P., Al-Hawary, M. M., Azad, N., Chen, Y. J., Ciombor, K. K., Cohen, S., Cooper, H. S., Deming, D., Garrido-Laguna, I., Grem, J. L., Gunn, A., Hecht, J. R., Hoffe, S., Hubbard, J., Hunt, S., Jeck, W., Johung, K. L., Kirilcuk, N., ... Gurski, L. (2022). Rectal Cancer, Version 2.2022. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 20(10), 1139–1167. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0051>
- Chapman, B. C., Goodman, K., Hosokawa, P., Gleisner, A., Cowan, M. L., Birnbaum, E., & Vogel, J. D. (2019). Improved survival in rectal cancer patients who are treated with long-course versus short-course neoadjuvant radiotherapy: A propensity-matched analysis of the NCDB. *Journal of Surgical Oncology*, 119(4), 518–531. <https://doi.org/10.1002/jso.25355>
- Coughlin, S. S. (2020). Social determinants of colorectal cancer risk, stage, and survival: a systematic review. *International Journal of Colorectal Disease*, 35(6), 985–995. <https://doi.org/10.1007/s00384-020-03585-z>
- Dahlan, M. S. (2016). Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan. In *Salemba Medika* (5th ed., Vol. 5, Issue 2). Salemba Medika.
- Delgado, A., & Guddati, A. K. (2021). Clinical endpoints in oncology - a primer. *American Journal of Cancer Research*, 11(4), 1121–1131. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33948349>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC8085844>
- Deng, Y., Chi, P., Lan, P., Wang, L., Chen, W., Cui, L., Chen, D., Cao, J., Wei, H., Peng, X., Huang, Z., Cai, G., Zhao, R., Huang, Z., Xu, L., Zhou, H., Wei,

- Y., Zhang, H., Zheng, J., ... Wang, J. (2019). Neoadjuvant modified folfox6 with or without radiation versus fluorouracil plus radiation for locally advanced rectal cancer: Final results of the Chinese FOWARC trial. *Journal of Clinical Oncology*, 37(34), 3223–3233. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02309>
- Dewi, I. A. T. K., & A. Gondhowiardjo, S. (2021). Rectal Cancer : A Mini Literature Review. *Radioterapi & Onkologi Indonesia*, 12(1), 32–39. <https://doi.org/10.32532/jori.v12i1.115>
- Etikan, I. (2017). The Kaplan Meier Estimate in Survival Analysis. *Biometrics & Biostatistics International Journal*, 5(2), 55–59. <https://doi.org/10.15406/bbij.2017.05.00128>
- Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran. (2017). *Prosiding Book Chemotherapy Workshop*. 9–25.
- Feeney, G., Sehgal, R., Sheehan, M., Hogan, A., Regan, M., Joyce, M., & Kerin, M. (2019). Neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer management. *World Journal of Gastroenterology*, 25(33), 4850–4869. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i33.4850>
- GLOBOCAN. (2020). The Global Cancer Observatory - Rectum. *International Agency for Research on Cancer - WHO*, 419, 1–2.
- Hagedoorn, P., Vandenheede, H., Vanthomme, K., & Gadeyne, S. (2018). Socioeconomic position, population density and site-specific cancer mortality: A multilevel analysis of Belgian adults, 2001–2011. *International Journal of Cancer*, 142(1), 23–35. <https://doi.org/10.1002/ijc.31031>
- Hidayat, K., Zhou, H. J., & Shi, B. M. (2020). Influence of physical activity at a young age and lifetime physical activity on the risks of 3 obesity-related cancers: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrition Reviews*, 78(1), 1–18. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz024>
- Hidayat, R. (2016). Penggunaan Metode Kaplan-Meier dan Life Table Analisis Survival untuk Data Tersensor. *Jurnal Dinamika*, 7(1), 1–8. <https://revistas.ufrj.br/index.php/rce/article/download/1659/1508%0Ahttp://hupatiapress.com/hpjournals/index.php/qre/article/view/1348%5Cnhttp://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/09500799708666915%5Cnhttps://mckinseysociety.com/downloads/reports/Educa>
- Hines, R., Markossian, T., Johnson, A., Dong, F., & Bayakly, R. (2014). Geographic residency status and census tract socioeconomic status as determinants of colorectal cancer outcomes. *American Journal of Public Health*, 104(3), 63–71. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2013.301572>
- Hu, H., Huang, J., Lan, P., Wang, L., Huang, M., Wang, J., & Deng, Y. (2018). CEA clearance pattern as a predictor of tumor response to neoadjuvant treatment in rectal cancer: A post-hoc analysis of FOWARC trial. *BMC Cancer*, 18(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4997-y>

- Islami, F., Goding Sauer, A., Miller, K. D., Siegel, R. L., Fedewa, S. A., Jacobs, E. J., McCullough, M. L., Patel, A. V., Ma, J., Soerjomataram, I., Flanders, W. D., Brawley, O. W., Gapstur, S. M., & Jemal, A. (2018). Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *68*(1), 31–54. <https://doi.org/10.3322/caac.21440>
- Jeffri, J., Tjandra, F., Mambu, T. D. B., & Napitupulu, E. (2024). Pengaruh Radioterapi Short-course Neoadjuvant terhadap Kadar Carcino-embryonic Antigen pada Adenokarsinoma Rekti. *E-CliniC*, *12*(2), 244–250. <https://doi.org/10.35790/ecl.v12i2.51820>
- Jemal, A., Ward, E. M., Johnson, C. J., Cronin, K. A., Ma, J., Ryerson, A. B., Mariotto, A., Lake, A. J., Wilson, R., Sherman, R. L., Anderson, R. N., Henley, S. J., Kohler, B. A., Penberthy, L., Feuer, E. J., & Weir, H. K. (2017). Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *Journal of the National Cancer Institute*, *109*(9), 1–22. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx030>
- Jones, W. F., Ahnen, D. J., & Schroy, P. C. (2020). Improving on-time colorectal cancer screening through lead time messaging. *Cancer*, *126*(2), 247–252. <https://doi.org/10.1002/cncr.32535>
- Joo, J. Il, Lim, S. W., & Oh, B. Y. (2021). Prognostic impact of carcinoembryonic antigen levels in rectal cancer patients who had received neoadjuvant chemoradiotherapy. *Annals of Coloproctology*, *37*(3), 179–185. <https://doi.org/10.3393/AC.2020.11.27>
- Kemenkes, R. (2018). PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN TATA LAKSANA KANKER KOLOREKTAL DENGAN. *New England Journal of Medicine*, *372*(2), 2499–2508.
- Kemenkes RI. (2018). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Kanker Kolorektal*. Komite Penanggulangan Kanker Nasional.
- Kilickap, S., , Umut Demirci, Nuri Karadurmus, Mutlu Dogan, B. A., & Sendur, M. A. N. (2018). Endpoints in Oncology Clinical Trials. *JBUON*, *49*(4), 2–4.
- Kohler, L. N., Garcia, D. O., Harris, R. B., Oren, E., Roe, D. J., & Jacobs, E. T. (2016). Adherence to diet and physical activity cancer prevention guidelines and cancer outcomes: A systematic review. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, *25*(7), 1018–1028. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0121>
- Kulaylat, A. S., Hollenbeak, C. S., & Stewart, D. B. (2017). Adjuvant Chemotherapy Improves Overall Survival of Rectal Cancer Patients Treated with Neoadjuvant Chemoradiotherapy Regardless of Pathologic Nodal Status. *Annals of Surgical Oncology*, *24*(5), 1281–1288. <https://doi.org/10.1245/s10434-016-5681-6>
- Li, Y., Wang, J., Ma, X., Li, T., Yan, Y., Xue, C., Hui, B., Liu, R., Ma, H., & Ren, J. (2016). A review of neoadjuvant chemoradiotherapy for locally

- advanced rectal cancer. *International Journal of Biological Sciences*, 12(8), 1022–1031. <https://doi.org/10.7150/ijbs.15438>
- Lin, J., Peng, J., Qdaisat, A., Li, L., Chen, G., Lu, Z., Wu, X., Gao, Y., Zeng, Z., Ding, P., & Pan, Z. (2016). Severe weight loss during preoperative chemoradiotherapy compromises survival outcome for patients with locally advanced rectal cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 142(12), 2551–2560. <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2225-1>
- Makmun, D., Simadibrata, M., Abdullah, M., Syam, A. F., Shatri, H., Fauzi, A., Renaldi, K., Maulahela, H., Utari, A. P., Pribadi, R. R., Muzellina, V. N., & Nursyirwan, S. A. (2021). Retrospective Study Colorectal cancer patients in a tertiary hospital in Indonesia: Prevalence of the younger population and associated factors. *World Journal of Clinical Cases*, 9(32), 9804–9814. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i32.9804>
- Mariotto, A. B., Noone, A. M., Howlader, N., Cho, H., Keel, G. E., Garshell, J., Woloshin, S., & Schwartz, L. M. (2014). Cancer survival: An overview of measures, uses, and interpretation. *Journal of the National Cancer Institute - Monographs*, 2014(49), 145–186. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgu024>
- Mauri, G., Sartore-Bianchi, A., Russo, A. G., Marsoni, S., Bardelli, A., & Siena, S. (2019). Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Molecular Oncology*, 13(2), 109–131. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12417>
- Murphy, N., Jenab, M., & Gunter, M. J. (2018). Adiposity and gastrointestinal cancers: epidemiology, mechanisms and future directions. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 15(11), 659–670. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0038-1>
- NCCN. (2017). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). *NCCN Guidelines, Version 3.0* (Rectal Cancer), 1294–1300.
- Ohue, M., Fujita, S., Mizusawa, J., Kanemitsu, Y., Hamaguchi, T., Tsukamoto, S., Noura, S., Yasui, M., Itoh, M., Shiomi, A., Komori, K., Watanabe, J., Akazai, Y., Shiozawa, M., Yamaguchi, T., Bandou, H., Katsumata, K., & Moriya, Y. (2022). Preoperative and postoperative prognostic factors of patients with stage II/III lower rectal cancer without neoadjuvant therapy in the clinical trial (JCOG0212). *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 52(2), 114–121. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyab183>
- Øines, M., Helsingen, L. M., Bretthauer, M., & Emilsson, L. (2017). Epidemiology and risk factors of colorectal polyps. *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, 31(4), 419–424. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.06.004>
- Ordóñez-Mena, J. M., Walter, V., Schöttker, B., Jenab, M., O'Doherty, M. G., Kee, F., Bueno-de-Mesquita, B., Peeters, P. H. M., Stricker, B. H., Ruiter, R., Hofman, A., Söderberg, S., Jousilahti, P., Kuulasmaa, K., Freedman, N. D., Wilsgaard, T., Wolk, A., Nilsson, L. M., Tjønneland, A., ... Brenner, H.

- (2018). Impact of prediagnostic smoking and smoking cessation on colorectal cancer prognosis: A meta-analysis of individual patient data from cohorts within the CHANCES consortium. *Annals of Oncology*, 29(2), 472–483. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx761>
- Piawah, S., & Venook, A. P. (2019). Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer*, 125(23), 4139–4147. <https://doi.org/10.1002/cncr.32163>
- Primrose, J. N., Perera, R., Gray, A., Rose, P., Fuller, A., Corkhill, A., George, S., & Mant, D. (2014). Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: The FACS randomized clinical trial. *Jama*, 311(3), 263–270. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.285718>
- Puspitaningtyas, H., Hutajulu, S. H., Fachiroh, J., Anggorowati, N., Sanjaya, G. Y., Lazuardi, L., & Sripan, P. (2024). Diverging likelihood of colon and rectal cancer in Yogyakarta, Indonesia: A cross sectional study. *PLoS ONE*, 19(3 March), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301191>
- Pust, A. B. (2017). Heterogeneity of Colorectal Cancer by Tumour Characteristics: Large Prospective Study of UK Women. *International Journal of Cancer*, 44(0), 2–31.
- Robinson, A. G., Booth, C. M., & Eisenhauer, E. A. (2014). Disease-free survival as an end-point in the treatment of solid tumours - Perspectives from clinical trials and clinical practice. *European Journal of Cancer*, 50(13), 2298–2302. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.05.016>
- Rusli, L. V., Merung, M., Pontoh†, V., Manginstar, C., Hatibie, M. J., & Langi, F. L. F. G. (2021). Analisis Hubungan Ca 15-3 dan Respon Kemoterapi Neoadjuvan pada Pasien Kanker Payudara Stadium Lanjut Lokal. *E-CliniC*, 9(2), 466. <https://doi.org/10.35790/ecl.v9i2.34659>
- Samadder, N. J., Smith, K. R., Hanson, H., Pimentel, R., Wong, J., Boucher, K., Ahnen, D., Singh, H., Ulrich, C. M., Burt, R. W., & Curtin, K. (2015). Increased Risk of Colorectal Cancer Among Family Members of All Ages, Regardless of Age of Index Case at Diagnosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 13(13), 2305–2311.e2. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.06.040>
- Sari, M. I., Wahid, I., & Suchitra, A. (2019). Kemoterapi Adjuvan pada Kanker Kolorektal. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 51–57. <http://jurnal.fk.unand.ac.id>
- Schrag, D., Shi, Q., Weiser, M. R., Gollub, M. J., Saltz, L. B., Musher, B. L., Goldberg, J., Al Baghdadi, T., Goodman, K. A., McWilliams, R. R., Farma, J. M., George, T. J., Kennecke, H. F., Shergill, A., Montemurro, M., Nelson, G. D., Colgrove, B., Gordon, V., Venook, A. P., ... Mamon, H. J. (2023). Preoperative Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer. *New England Journal of Medicine*, 389(4), 322–334. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2303269>

- Shaukat, A., Dostal, A., Menk, J., & Church, T. R. (2017). BMI Is a Risk Factor for Colorectal Cancer Mortality. *Digestive Diseases and Sciences*, *62*(9), 2511–2517. <https://doi.org/10.1007/s10620-017-4682-z>
- Shin, J. K., Huh, J. W., Lee, W. Y., Yun, S. H., Kim, H. C., Cho, Y. B., & Park, Y. A. (2022). Clinical prediction model of pathological response following neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Scientific Reports*, *12*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10974-7>
- Shinkins, B., Nicholson, B. D., James, T., Pathiraja, I., Pugh, S., Perera, R., Primrose, J., & Mant, D. (2017). What carcinoembryonic antigen level should trigger further investigation during colorectal cancer follow-up? A systematic review and secondary analysis of a randomised controlled trial. *Health Technology Assessment*, *21*(22). <https://doi.org/10.3310/hta21220>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., Fedewa, S. A., Ahnen, D. J., Meester, R. G. S., Barzi, A., & Jemal, A. (2017). Colorectal cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *67*(3), 177–193. <https://doi.org/10.3322/caac.21395>
- Snyder, R. A., He, J., Le-Rademacher, J., Ou, F. S., Dodge, A. B., Zemla, T. J., Paskett, E. D., Chang, G. J., Innocenti, F., Blanke, C., Lenz, H. J., Polite, B. N., & Venook, A. P. (2021). Racial differences in survival and response to therapy in patients with metastatic colorectal cancer: A secondary analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance A151931). *Cancer*, *127*(20), 3801–3808. <https://doi.org/10.1002/cncr.33649>
- Song, J., Huang, X., Chen, Z., Chen, M., Lin, Q., Li, A., Chen, Y., & Xu, B. (2018). Predictive value of carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 related to downstaging to stage 0–i after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Cancer Management and Research*, *10*, 3101–3108. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S166417>
- Tabung, F. K., Liu, L., Wang, W., Fung, T. T., Wu, K., Smith-Warner, S. A., Cao, Y., Hu, F. B., Ogino, S., Fuchs, C. S., & Giovannucci, E. L. (2018). Association of dietary inflammatory potential with colorectal cancer risk in men and women. *JAMA Oncology*, *4*(3), 366–373. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4844>
- Tuohy, T. M. F., Rowe, K. G., Mineau, G. P., Pimentel, R., Burt, R. W., & Samadder, N. J. (2014). Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: A population-based study in Utah. *Cancer*, *120*(1), 35–42. <https://doi.org/10.1002/cncr.28227>
- Valentini, V., Gambacorta, M. A., Barbaro, B., Chiloiro, G., Coco, C., Das, P., Fanfani, F., Joye, I., Kachnic, L., Maingon, P., Marijnen, C., Ngan, S., & Haustermans, K. (2016). International consensus guidelines on Clinical Target Volume delineation in rectal cancer. *Radiotherapy and Oncology*, *120*(2), 195–201. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.07.017>
- Valentini, V., Glimelius, B., Haustermans, K., Marijnen, C. A. M., Rödel, C., Gambacorta, M. A., Boelens, P. G., Aristei, C., & Van De Velde, C. J. H.

(2014). EURECCA consensus conference highlights about rectal cancer clinical management: The radiation oncologist's expert review. *Radiotherapy and Oncology*, 110(1), 195–198.

<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.10.024>

Wong, S. H., & Yu, J. (2019). Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 16(11), 690–704. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0209-8>

Xue, K., Li, F. F., Chen, Y. W., Zhou, Y. H., & He, J. (2017). Body mass index and the risk of cancer in women compared with men: A meta-analysis of prospective cohort studies. *European Journal of Cancer Prevention*, 26(1), 94–105. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000231>

