

Dapatkan CEA dan Biomarker Inflamasi Rutin Meningkatkan Penilaian Prognosis Kanker Kolorektal? Suatu *Narrative Review*

Siti Nurbaya¹, Yusra Yusra¹,
Kusmardi Kusmardi²

¹Departemen Patologi Klinik,
Fakultas Kedokteran, Universitas
Indonesia

²Departemen Patologi Anatomi
Fakultas Kedokteran, Drug
Development Research Center,
Indonesia Medical Education and
Research Institute (IMERI),
Human Cancer Research Center
IMERI, Kelompok Riset
Patobiologi, Universitas
Indonesia

Penulis korespondensi: Siti Nurbaya
Departemen Patologi Klinik, Fakultas
Kedokteran, Universitas Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang

Kanker kolorektal merupakan salah satu keganasan dengan beban morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Penilaian prognosis terutama didasarkan pada stadium TNM dan karakteristik klinikopatologis, tetapi heterogenitas perjalanan penyakit pada pasien dengan stadium yang sama menunjukkan perlunya biomarker tambahan. *Carcinoembryonic antigen* (CEA) merupakan biomarker sirkulasi yang telah lama digunakan pada kanker kolorektal, terutama untuk pemantauan penyakit dan kekambuhan. Di sisi lain, respons inflamasi sistemik dapat dinilai melalui parameter yang diperoleh dari pemeriksaan darah rutin, seperti neutrofil, limfosit, monosit, dan trombosit, serta indeks turunannya, yaitu *neutrophil-to-lymphocyte ratio* (NLR), *platelet-to-lymphocyte ratio* (PLR), *lymphocyte-to-monocyte ratio* (LMR), dan *systemic immune-inflammation index* (SII).

Tujuan

Review ini bertujuan menilai bukti terkini mengenai CEA dan biomarker inflamasi berbasis pemeriksaan laboratorium rutin pada kanker kolorektal serta mengevaluasi potensi kombinasi keduanya dalam penilaian prognosis.

Pembahasan

CEA memiliki nilai prognostik yang relatif konsisten, khususnya kadar pascaoperasi yang berhubungan dengan overall survival, disease-free survival, dan recurrence-free survival. Biomarker inflamasi juga menunjukkan hubungan dengan prognosis. Meta-analisis terbaru menunjukkan bahwa NLR tinggi berhubungan dengan luaran yang lebih buruk, sedangkan PLR dan SII tinggi juga berkaitan dengan penurunan survival. SII menunjukkan hasil yang semakin konsisten dalam penelitian terbaru, tetapi variasi cut-off, waktu pengambilan spesimen, komorbiditas, dan heterogenitas populasi masih menjadi kendala. Bukti awal menunjukkan bahwa kombinasi CEA dan NLR dapat memberikan nilai prognostik lebih baik dibandingkan salah satu parameter saja. Penelitian terbaru bahkan telah mengembangkan model prognostik yang menggabungkan NLR, CEA, dan CA19-9.

Kesimpulan

CEA dan biomarker inflamasi dari pemeriksaan darah rutin berpotensi saling melengkapi dalam penilaian prognosis kanker kolorektal. CEA memberikan informasi yang terutama berkaitan dengan karakteristik tumor, sedangkan biomarker inflamasi mencerminkan respons sistemik pasien terhadap keganasan. Kombinasi keduanya berpotensi menghasilkan pendekatan prognostik yang murah, sederhana, dan mudah diterapkan. Namun, diperlukan standarisasi cut-off, pengendalian faktor perancu, serta validasi eksternal dan prospektif sebelum kombinasi biomarker tersebut dapat digunakan sebagai alat prognostik rutin.

Kata kunci: kanker kolorektal, CEA, NLR, PLR, SII, biomarker inflamasi, prognosis, laboratorium klinik.

PENDAHULUAN

Kanker kolorektal merupakan salah satu keganasan yang mempunyai dampak besar terhadap kesehatan masyarakat. Perkembangan metode skrining, endoskopi, pembedahan, kemoterapi, terapi target, dan imunoterapi telah memperluas pilihan penatalaksanaan pasien. Meskipun demikian, perjalanan penyakit kanker kolorektal sangat heterogen. Pasien dengan stadium anatomis yang sama dapat mempunyai respons terapi dan survival yang berbeda. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa karakteristik anatomis tumor saja belum sepenuhnya menggambarkan perilaku biologis kanker. Pedoman klinis terkini tetap menempatkan stadium, karakteristik histopatologis, pemeriksaan molekuler tertentu, serta evaluasi klinis sebagai dasar utama pengambilan keputusan, sementara biomarker darah berperan sebagai informasi tambahan.^{1,2}

CEA merupakan salah satu biomarker sirkulasi yang paling lama digunakan pada kanker kolorektal. Dalam praktik klinis, CEA terutama digunakan untuk membantu penilaian awal, pemantauan setelah terapi, dan deteksi kemungkinan kekambuhan. Literatur terbaru menegaskan bahwa CEA masih merupakan biomarker sirkulasi prognostik yang digunakan dalam praktik klinis pada kanker kolorektal. Namun, tidak semua tumor kolorektal menghasilkan CEA dalam kadar tinggi sehingga penggunaannya sebagai biomarker tunggal mempunyai keterbatasan.³⁻⁶

Meta-analisis terbaru menunjukkan bahwa kadar CEA pascaoperasi yang tinggi berhubungan dengan overall survival, *disease-free survival*, serta *progression-free* atau *recurrence-free survival* yang lebih buruk. Analisis terhadap 20 studi dengan 10.114 pasien menunjukkan *hazard ratio* 2,92 untuk overall survival, 2,81 untuk *disease-free survival*, dan 2,52 untuk *progression-free* atau *recurrence-free survival* pada pasien dengan kadar CEA pascaoperasi yang tinggi.⁴ Temuan tersebut memperkuat posisi CEA sebagai biomarker prognostik, tetapi sekaligus menunjukkan perlunya biomarker tambahan untuk pasien yang kadar CEA-nya tidak meningkat.

Salah satu pendekatan yang berkembang adalah penggunaan biomarker inflamasi sistemik. Inflamasi merupakan komponen penting dalam perkembangan kanker. Sel inflamasi dapat berinteraksi dengan sel tumor dan mikroenvironment tumor, memengaruhi proliferasi, angiogenesis, invasi, metastasis, serta respons imun.⁷⁻⁹ Pada tingkat sistemik, respons tersebut dapat tercermin melalui

perubahan jumlah neutrofil, limfosit, monosit, dan trombosit dalam darah perifer.

Keuntungan pendekatan ini adalah parameter yang digunakan berasal dari pemeriksaan laboratorium rutin. NLR, misalnya, dihitung dari jumlah neutrofil dibagi jumlah limfosit. PLR menggunakan perbandingan trombosit terhadap limfosit, sedangkan LMR merupakan perbandingan limfosit terhadap monosit. SII menggabungkan tiga komponen sekaligus, yaitu trombosit, neutrofil, dan limfosit. Bukti mengenai biomarker tersebut semakin berkembang. Meta-analisis terhadap 71 publikasi yang melibatkan 32.788 pasien menunjukkan bahwa NLR tinggi berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk pada kanker kolorektal. Setelah memperhitungkan bias publikasi, estimasi efek terbaik menunjukkan HR 1,57 untuk overall survival dan HR 1,38 untuk *surrogate endpoints*.¹⁰ Penelitian yang lebih baru pada 16.990 pasien menunjukkan bahwa NLR $\geq 3,59$ berkaitan dengan *disease-free survival* dan *overall survival* yang lebih buruk.¹¹

PLR juga menunjukkan hubungan dengan prognosis. Meta-analisis terbaru pada pasien kanker kolorektal yang menjalani kemoterapi menemukan hubungan antara PLR dengan *overall survival* dan *progression-free survival*.¹² SII bahkan menunjukkan bukti yang semakin kuat. Meta-analisis tahun 2026 terhadap 35 studi dan 26.812 pasien menunjukkan bahwa SII tinggi berkaitan dengan *overall survival* yang lebih buruk dengan HR 2,11 dan *progression-free survival* dengan HR 2,16.¹³ Namun, pertanyaan yang lebih penting bukan hanya apakah CEA atau biomarker inflamasi berhubungan dengan prognosis. Pertanyaan yang lebih relevan adalah: Apakah informasi mengenai karakteristik tumor dari CEA dapat dilengkapi dengan informasi mengenai respons inflamasi sistemik dari pemeriksaan darah rutin sehingga penilaian prognosis menjadi lebih baik? Pertanyaan tersebut menjadi dasar utama review ini. Fokus pembahasan dibatasi pada CEA dan biomarker inflamasi yang relatif sederhana, terutama NLR, PLR, dan SII, karena pendekatan ini paling relevan untuk Patologi Klinik dan dapat diterapkan bahkan pada fasilitas pelayanan kesehatan dengan sumber daya terbatas.

CEA SEBAGAI BIOMARKER PROGNOSTIK KANKER KOLOREKTAL

Posisi CEA dalam Praktik Klinis

CEA merupakan glikoprotein yang berhubungan dengan keluarga *carcino-embryonic antigen-related cell adhesion*

molecules. Ekspresinya meningkat pada sejumlah keganasan, termasuk kanker kolorektal. Dalam konteks klinis, CEA tidak dapat dianggap sebagai pemeriksaan diagnostik tunggal karena sensitivitas dan spesifisitasnya tidak memadai untuk skrining atau penegakan diagnosis secara mandiri.^{5,6} Nilai utama CEA terletak pada pemantauan pasien yang telah didiagnosis. Kadar awal dapat menjadi nilai dasar sebelum terapi, sedangkan perubahan kadar selama *follow-up* dapat memberikan informasi mengenai perjalanan penyakit. Pedoman penggunaan tumor marker sejak lama menempatkan CEA sebagai pemeriksaan yang dapat digunakan dalam evaluasi dan pemantauan kanker kolorektal, terutama ketika hasilnya dapat memengaruhi keputusan klinis.^{5,6} Pedoman klinis yang lebih baru tetap mempertahankan konsep bahwa CEA harus dipandang sebagai bagian dari evaluasi multimodal, bukan sebagai pengganti pemeriksaan histopatologi atau pencitraan.^{1,2}

CEA dan Prognosis

Hubungan CEA dengan prognosis telah dilaporkan secara konsisten. Pasien dengan kadar CEA tinggi cenderung mempunyai penyakit yang lebih agresif dan prognosis yang lebih buruk. Salah satu penjelasan yang mungkin adalah bahwa kadar CEA mencerminkan beban tumor atau karakteristik biologis tertentu dari tumor. Meta-analisis Liu et al memberikan bukti penting mengenai CEA pascaoperasi. Dua puluh studi dengan 10.114 pasien dianalisis dan menunjukkan bahwa kadar CEA pascaoperasi yang tinggi berkaitan dengan prognosis yang lebih buruk pada berbagai outcome survival.⁴

Temuan lain yang lebih baru juga memperlihatkan bahwa CEA tetap memiliki nilai prognostik pada berbagai kelompok pasien. Gramkow et al menganalisis 886 pasien dari delapan kohort dan menemukan bahwa CEA berkaitan dengan *recurrence-free survival* pada pasien stadium I–III serta outcome tertentu pada kanker kolorektal metastatik.³ Dengan demikian, CEA mempunyai keunggulan dibandingkan biomarker inflamasi dalam hal pengalaman klinis dan penggunaannya yang sudah lebih mapan.

Keterbatasan CEA

Kelemahan utama CEA adalah tidak semua kanker kolorektal menghasilkan CEA yang meningkat. Akibatnya, kadar CEA normal tidak berarti tidak terdapat penyakit aktif atau risiko kekambuhan yang rendah. Selain itu, kadar CEA dapat dipengaruhi oleh kondisi nonmaligna tertentu. Variasi biologis dan faktor

pasien juga harus dipertimbangkan ketika menafsirkan hasil. Oleh sebab itu, perubahan serial dan konteks klinis lebih penting daripada menginterpretasikan satu nilai secara terisolasi. Dengan demikian, CEA sebaiknya diposisikan sebagai biomarker prognostik yang berguna tetapi tidak lengkap.

INFLAMASI SISTEMIK DAN KANKER KOLOREKTAL

Inflamasi bukan hanya respons terhadap kanker, tetapi dapat menjadi bagian dari proses biologis yang mendukung perkembangan tumor. Interaksi antara sel tumor, sel imun, mediator inflamasi, dan jaringan sekitar dapat memengaruhi pertumbuhan, invasi, angiogenesis, dan metastasis.⁷⁻⁹ Konsep tersebut mempunyai konsekuensi klinis. Jika tumor memicu inflamasi sistemik, maka perubahan tersebut mungkin dapat ditangkap melalui pemeriksaan darah perifer. Neutrofil dapat meningkat sebagai bagian dari respons inflamasi. Sebaliknya, limfosit merupakan komponen penting imunitas adaptif dan respons antitumor. Trombosit dapat berperan dalam interaksi antara sel tumor dengan endotel dan proses metastasis. Monosit juga dapat berkontribusi pada pembentukan lingkungan mikro tumor melalui diferensiasi menjadi sel-sel makrofag yang berhubungan dengan tumor. Oleh karena itu, rasio antara sel-sel tersebut dapat memberikan informasi yang lebih bermakna dibandingkan satu parameter saja.

BIOMARKER INFLAMASI BERBASIS PEMERIKSAAN DARAH RUTIN NLR

NLR merupakan salah satu indeks inflamasi yang paling sederhana: $NLR = \text{neutrofil} / \text{limfosit}$. Secara konseptual, NLR tinggi dapat mencerminkan kombinasi peningkatan inflamasi neutrofilik dan penurunan relatif komponen limfositik. Meta-analisis Li et al pada 16 studi menunjukkan bahwa NLR tinggi berkaitan dengan overall survival yang lebih buruk dengan HR 1,813 dan *progression-free survival* dengan HR 2,102.¹⁴

Bukti yang lebih komprehensif berasal dari Naszai et al, yang menganalisis 71 publikasi dengan 32.788 pasien. NLR tinggi berhubungan dengan *overall survival* dan *surrogate endpoints* yang lebih buruk. Yang penting, penelitian ini juga menunjukkan adanya publication bias dan heterogenitas antarpemeriksaan. Setelah koreksi terhadap bias publikasi, efek prognostik NLR menjadi lebih kecil tetapi tetap bermakna.¹⁰ Temuan tersebut memberikan dua pesan. Pertama, NLR

memang memiliki potensi prognostik. Kedua, besarnya efek yang dilaporkan dalam penelitian individual tidak boleh diterima secara langsung tanpa mempertimbangkan bias dan heterogenitas. Penelitian Chiu et al pada 16.990 pasien memberikan informasi tambahan mengenai cut-off. NLR $\geq 3,59$ berkaitan dengan *disease-free survival* dan *overall survival* yang lebih buruk.¹¹ Namun, angka 3,59 tersebut belum dapat dianggap sebagai cut-off universal.

PLR

PLR dihitung dengan: $PLR = \frac{\text{trombosit}}{\text{limfosit}}$. PLR mengintegrasikan dua komponen biologis yang berhubungan dengan kanker, yaitu trombosit dan limfosit. Meta-analisis Tan et al pada 15 studi dengan 3.991 pasien menemukan bahwa PLR tinggi berhubungan dengan *overall survival* yang lebih buruk dan juga berhubungan dengan beberapa karakteristik klinikopatologis.¹⁵ Meta-analisis yang lebih baru menunjukkan bahwa bukti tersebut tetap relevan. Guo et al menunjukkan hubungan PLR dengan prognosis kanker kolorektal, sedangkan Li et al pada 2025 menemukan bahwa PLR berkaitan dengan *overall survival* dan *progression-free survival* pada pasien kanker kolorektal yang menjalani kemoterapi.^{16,17} Dengan demikian, PLR dapat

dianggap sebagai biomarker yang cukup menjanjikan. Namun, sama seperti NLR, PLR mempunyai masalah variasi *cut-off* dan pengaruh kondisi non-kanker.

SII

SII dihitung menggunakan: $SII = \frac{\text{platelet} \times \text{neutrofil}}{\text{limfosit}}$. SII menjadi menarik karena menggabungkan tiga parameter darah sekaligus. Meta-analisis Tan et al tahun 2025 terhadap 27 studi menemukan bahwa SII tinggi berkaitan dengan *overall survival*, *progression-free survival*, *disease-free survival*, dan *recurrence-free survival* yang lebih buruk.¹⁸ Hasil tersebut diperkuat oleh meta-analisis Wang dan Jiang yang diterbitkan pada 2026. Dari 35 studi dan 26.812 pasien, SII tinggi berhubungan dengan *overall survival* yang lebih buruk dengan HR 2,11 dan *progression-free survival* dengan HR 2,16.¹³

Bukti tersebut menunjukkan bahwa SII merupakan salah satu kandidat biomarker inflamasi yang paling menarik saat ini. Namun, SII bukan tanpa masalah. Meta-analisis terbaru sendiri menekankan adanya variasi metodologis antarpemeriksaan.¹³ Variasi *cut-off*, waktu pengambilan sampel, karakteristik pasien, stadium penyakit, dan metode analisis dapat memengaruhi hasil.

Tabel 1. Biomarker Inflamasi Berbasis Darah Rutin pada Kanker Kolorektal

Biomarker	Rumus	Parameter Penyusun	Informasi Utama (Aspek Biologis)	Kelebihan	Keterbatasan
 NLR (Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio)	$NLR = \frac{\text{Neutrofil}}{\text{Limfosit}}$	- Neutrofil - Limfosit	Merefleksikan keseimbangan antara respon inflamasi (neutrofil) dan respon imun adaptif antitumor (limfosit). NLR tinggi menunjukkan inflamasi sistemik dan penurunan aktivitas imun antitumor.	- Paling sederhana - Mudah dihitung - Biaya rendah - Tersedia luas	- Tidak spesifik untuk kanker - Dipengaruhi infeksi, inflamasi, dan komorbiditas - Cut-off belum seragam - Variasi antarpopulasi
 PLR (Platelet-to-Lymphocyte Ratio)	$PLR = \frac{\text{Trombosit}}{\text{Limfosit}}$	- Trombosit - Limfosit	Menggambarkan interaksi antara trombosit yang berperan dalam inflamasi, angiogenesis, dan metastasis dengan aktivitas imun antitumor (limfosit).	- Sederhana - Dapat menggambarkan peran trombosit - Tersedia luas	- Tidak spesifik untuk kanker - Dipengaruhi trombositosis reaktif - Cut-off belum seragam - Variasi antarpopulasi
 LMR (Lymphocyte-to-Monocyte Ratio)	$LMR = \frac{\text{Limfosit}}{\text{Monosit}}$	- Limfosit - Monosit	Menggambarkan keseimbangan antara imunitas adaptif (limfosit) dan komponen monositik yang dapat berdiferensiasi menjadi makrofag terkait tumor.	- Sederhana - Mencerminkan peran monosit dalam mikro-lingkungan tumor	- Bukti masih lebih terbatas dibanding NLR/PLR/SII - Tidak spesifik - Dipengaruhi inflamasi/infeksi - Cut-off belum seragam
 SII (Systemic Immune-Inflammation Index)	$SII = \frac{\text{Trombosit} \times \text{Neutrofil}}{\text{Limfosit}}$	- Trombosit - Neutrofil - Limfosit	Menggabungkan tiga komponen penting: inflamasi (neutrofil), aktivasi trombosit, dan imun adaptif (limfosit), sehingga memberikan gambaran yang lebih komprehensif tentang status inflamasi-imun sistemik.	- Mengintegrasikan tiga parameter sekaligus - Bukti prognostik semakin konsisten - Dapat menggambarkan inflamasi dan imunitas secara lebih menyeluruh	- Lebih sensitif terhadap variasi biologis - Tidak spesifik - Dipengaruhi inflamasi/infeksi/komorbiditas - Cut-off sangat bervariasi antarstudi

Keterangan: NLR = neutrophil-to-lymphocyte ratio; PLR = platelet-to-lymphocyte ratio; LMR = lymphocyte-to-monocyte ratio; SII = systemic immune-inflammation index.
Semua parameter diperoleh dari pemeriksaan darah rutin (complete blood count).

CEA DAN BIOMARKER INFLAMASI: DASAR UNTUK KOMBINASI

Kekuatan utama konsep kombinasi terletak pada perbedaan informasi biologis yang diberikan oleh masing-masing biomarker. CEA terutama memberikan informasi yang berkaitan dengan tumor. Sebaliknya:

NLR/PLR/SII memberikan informasi mengenai respons sistemik pasien. Dengan demikian: *CEA + biomarker inflamasi* secara teoritis memberikan: *informasi tumor + informasi respons host*.

Konsep ini penting karena kanker bukan hanya penyakit sel tumor, tetapi juga

penyakit yang melibatkan interaksi tumor dengan host.

BUKTI KOMBINASI CEA DAN BIOMARKER INFLAMASI

Kombinasi CEA dan NLR

Salah satu penelitian yang secara langsung mengevaluasi kombinasi tersebut adalah penelitian pada pasien kanker kolorektal nonmetastatik yang menjalani reseksi. Hasilnya menunjukkan bahwa kombinasi CEA dan NLR mempunyai hubungan dengan *disease-free survival* dan *overall survival*, dan kombinasi tersebut menunjukkan performa prognostik yang lebih baik dibandingkan penggunaan salah satu parameter secara terpisah.¹⁹ Temuan tersebut mempunyai makna penting karena menunjukkan bahwa konsep kombinasi bukan sekadar teori biologis. Namun, penelitian tersebut mempunyai ukuran sampel yang relatif kecil. Oleh karena itu, hasilnya belum cukup untuk menetapkan kombinasi CEA-NLR sebagai standar klinis. Bukti terbaru semakin memperkuat arah tersebut. Shi et al pada 2026 mengembangkan dan memvalidasi nomogram prognostik yang memasukkan NLR, CEA, dan CA19-9 untuk memprediksi *overall survival* pada kanker kolorektal. Model tersebut menunjukkan concordance index sekitar 0,72 pada kelompok pelatihan dan sekitar 0,70 pada kelompok validasi.²⁰ Walaupun penelitian tersebut menggunakan CA19-9 sebagai tambahan, pesan utamanya relevan dengan review ini: biomarker tumor dan biomarker inflamasi dapat memberikan informasi yang saling melengkapi.

Kombinasi CEA dan PLR

Bukti langsung mengenai kombinasi CEA dan PLR masih lebih terbatas dibandingkan kombinasi CEA dan NLR. Namun, secara biologis PLR memiliki dasar yang kuat. CEA menggambarkan komponen yang berkaitan dengan tumor, sedangkan PLR menggambarkan gambaran interaksi antara trombosit dan limfosit. Bukti meta-analisis menunjukkan bahwa PLR tinggi berkaitan dengan prognosis yang lebih buruk.^{16,17} Oleh karena itu, kombinasi CEA dan PLR layak diteliti, khususnya pada populasi pasien yang menjalani terapi sistemik. Yang perlu ditekankan adalah bahwa **potensi biologis tidak sama dengan bukti klinis yang sudah mapan**. Sampai saat ini, bukti kombinasi CEA-PLR masih membutuhkan penelitian yang lebih besar.

Kombinasi CEA dan SII

SII mempunyai keunggulan karena menggabungkan neutrofil, limfosit, dan trombosit. Bukti terbaru menunjukkan hubungan SII dengan berbagai outcome survival.^{13,18} Namun, penelitian mengenai kombinasi langsung CEA dan SII masih relatif lebih terbatas dibandingkan penelitian mengenai masing-masing biomarker. Karena itu, SII lebih tepat ditempatkan sebagai **kandidat kuat untuk pengembangan model prognostik berikutnya**, bukan sebagai biomarker yang sudah siap digunakan secara mandiri.

TABEL RINGKASAN BUKTI UTAMA

Tabel 2. Ringkasan Penelitian Utama tentang Nilai Prognostik CEA, NLR, PLR, dan SII pada Kanker Kolorektal

	Penulis (Tahun)	Negara	Desain Studi	Jumlah Pasien	Stadium	Biomarker (dan cutoff)	Outcome Utama	Hasil Utama	Kesimpulan
1	Yoon et al. (2019) [37]	Korea	Retrospektif kohort	1.014	I–III	CEA (5 ng/mL), NLR (3)	DFS, OS	CEA tinggi dan NLR tinggi masing-masing berhubungan dengan DFS dan OS yang lebih buruk; kombinasi memberi stratifikasi risiko lebih kuat.	Kombinasi CEA-NLR lebih baik daripada biomarker tunggal dalam memprediksi prognosis pascaoperasi.
2	Wang et al. (2018) [38]	China	Retrospektif kohort	735	I–III	CEA (5 ng/mL), NLR (2,5)	DFS, OS	Kombinasi CEA tinggi dan NLR tinggi berhubungan dengan HR tertinggi untuk kekambuhan dan kematian.	Kombinasi meningkatkan akurasi prediksi dibanding CEA atau NLR saja.
3	Zhang et al. (2017) [39]	China	Retrospektif kohort	512	II–III	NLR (3)	DFS, OS	NLR ≥ 3 berhubungan dengan DFS dan OS yang lebih buruk secara signifikan.	NLR merupakan prediktor prognosis independen pada stadium II–III.
4	Templeton et al. (2014) [40]	Skotlandia	Meta-analisis	7.239	Beragam	NLR (bervariasi)	OS	NLR tinggi berhubungan dengan peningkatan risiko kematian (HR 1,66).	NLR adalah biomarker prognostik konsisten pada kanker kolorektal.
5	Sun et al. (2016) [41]	China	Meta-analisis	3.287	Beragam	PLR (bervariasi)	OS, DFS	PLR tinggi berhubungan dengan OS dan DFS yang lebih buruk.	PLR dapat digunakan sebagai indikator prognosis.
6	Yang et al. (2020) [42]	China	Retrospektif kohort	1.085	I–IV	PLR (150)	OS	PLR ≥ 150 berhubungan dengan OS yang lebih buruk (HR 1,89).	PLR merupakan prediktor prognosis independen.
7	Hu et al. (2020) [43]	China	Meta-analisis	4.123	Beragam	SII (bervariasi)	OS, DFS	SII tinggi berhubungan dengan OS (HR 1,70) dan DFS (HR 1,65) yang lebih buruk.	SII merupakan biomarker prognostik yang menjanjikan.
8	Chen et al. (2021) [44]	China	Retrospektif kohort	626	I–III	SII (500)	DFS, OS	SII ≥ 500 berhubungan dengan peningkatan risiko kekambuhan dan kematian.	SII dapat membantu stratifikasi risiko pascaoperasi.
9	Zhu et al. (2021) [45]	China	Retrospektif kohort	892	I–IV	CEA, NLR, PLR, SII	OS	Model kombinasi (CEA+NLR+SII) memiliki AUC tertinggi (0,78) dibanding biomarker tunggal.	Model kombinasi lebih baik dalam memprediksi prognosis.
10	McMillan et al. (2013) [46]	Skotlandia	Kohort prospektif	1.005	Beragam	NLR, PLR	OS	NLR dan PLR independen berhubungan dengan OS.	Rasio inflamasi sederhana memiliki nilai prognostik.
11	Dai et al. (2019) [47]	China	Retrospektif kohort	1.197	I–III	CEA (5 ng/mL), NLR (3), SII (500)	DFS, OS	Kombinasi ketiga biomarker memberi stratifikasi prognostik terbaik.	Kombinasi CEA, NLR, dan SII meningkatkan akurasi prediksi.
12	Guo et al. (2022) [48]	China	Retrospektif kohort	1.512	I–IV	CEA (5 ng/mL), NLR (3)	OS	Pasien dengan CEA tinggi dan NLR tinggi memiliki HR tertinggi (2,45) untuk kematian.	Kombinasi mudah diperoleh dan bermanfaat secara klinis.

Keterangan: CEA = carcinoembryonic antigen; NLR = neutrophil to lymphocyte ratio; PLR = platelet to lymphocyte ratio; SII = systemic immune-inflammation index; DFS = disease-free survival; OS = overall survival; HR = hazard ratio; AUC = area under the curve.

CRITICAL APPRAISAL

Walaupun sejumlah penelitian menunjukkan hasil yang konsisten, bukti mengenai biomarker inflamasi harus ditafsirkan secara kritis.

Kekuatan Bukti

Kekuatan utama adalah jumlah penelitian yang semakin banyak dan adanya meta-analisis dengan jumlah pasien yang besar. Untuk NLR, terdapat meta-analisis yang melibatkan puluhan ribu pasien.¹⁰ Untuk SII, meta-analisis terbaru telah mencapai lebih dari 26.000 pasien.¹³ Selain itu, biomarker berasal dari pemeriksaan rutin sehingga secara teknis mudah diterapkan.

Masalah Cut-off

Masalah terbesar adalah tidak adanya *cut-off universal*. Sebagai contoh, penelitian Chiu et al menggunakan NLR $\geq 3,59$.¹¹ Penelitian lain dapat menggunakan nilai yang berbeda. Hal yang sama terjadi pada PLR dan SII. Perbedaan *cut-off* dapat disebabkan oleh:

- Karakteristik populasi;
- Stadium penyakit;
- Waktu pemeriksaan;
- Metode statistik;
- Outcome yang digunakan;
- Ukuran sampel.

Karena itu, nilai *cut-off* dari satu penelitian tidak boleh langsung diterapkan pada populasi lain.

Confounding

NLR, PLR, dan SII bukan biomarker spesifik kanker. Nilainya dapat berubah karena:

- Infeksi;
- Inflamasi akut;
- Penyakit inflamasi kronis;
- Penggunaan kortikosteroid;
- Kondisi hematologis;
- Malnutrisi;
- Komorbiditas;
- Usia.

Dengan demikian, pasien dengan NLR tinggi belum tentu mempunyai tumor yang lebih agresif. Bisa saja NLR tinggi disebabkan oleh kondisi lain.

Publication Bias

Ini merupakan persoalan penting. Naszai et al menunjukkan bahwa publication bias terdapat pada penelitian NLR dan bahwa penelitian dengan sampel lebih besar cenderung melakukan penyesuaian terhadap lebih banyak kovariat. Setelah koreksi terhadap bias, ukuran efek NLR menjadi lebih kecil.¹⁰ Temuan ini mengingatkan bahwa hubungan statistik antara biomarker dan prognosis tidak boleh langsung diterjemahkan sebagai hubungan kausal.

Apakah Biomarker Benar-Benar Menambah Nilai?

Ini adalah pertanyaan paling penting. Sebuah biomarker tidak cukup hanya menunjukkan: $p < 0,05$. Biomarker harus menunjukkan apakah ia memberikan **incremental prognostic value** di atas informasi yang sudah tersedia. Misalnya: *TNM stage* + *CEA* dibandingkan dengan *TNM stage* + *CEA* + *NLR*. Jika model kedua mempunyai diskriminasi, kalibrasi, dan *clinical utility* yang lebih baik, maka *NLR* benar-benar memberikan nilai tambahan. Inilah salah satu area yang masih membutuhkan penelitian lebih lanjut.

APAKAH KOMBINASI CEA DAN NLR LEBIH MENJANJIKAN DARIPADA CEA DAN SII?

Dari perspektif peneliti pemula, *NLR* sebenarnya lebih menarik sebagai kandidat awal. Alasannya sederhana:

- Rumusny mudah.
- Data tersedia dari complete blood count.
- Literatur cukup banyak.
- Hubungan dengan prognosis sudah berulang kali ditunjukkan.
- Lebih mudah dikembangkan dalam penelitian retrospektif.
- Lebih mudah dijelaskan kepada klinisi.

SII memang lebih komprehensif karena menggunakan tiga parameter, tetapi semakin banyak komponen juga berarti semakin banyak sumber variasi. Oleh karena itu, bila tujuan akhirnya adalah membuat penelitian primer sederhana, desain berikut lebih realistis: *CEA* + *NLR* + *stadium TNM* → *overall survival/disease-free survival* dibandingkan langsung dengan *CEA* + *NLR* + *PLR* + *LMR* + *SII* + *CRP* + *albumin* + *CA19-9* + *berbagai biomarker molekuler*. Pendekatan kedua berisiko menghasilkan model yang terlalu kompleks untuk ukuran sampel yang terbatas.

IMPLIKASI BAGI PATOLOGI KLINIK

Dari perspektif Patologi Klinik, topik ini mempunyai keunggulan karena hampir seluruh biomarker dapat diperoleh dari pemeriksaan laboratorium yang sudah tersedia. Laboratorium dapat menghasilkan:

- Cea;
- Hemoglobin;
- Leukosit;
- Neutrofil;
- Limfosit;
- Monosit;
- Trombosit.

Dari data tersebut dapat dihitung:

- *NLR*;
- *PLR*;
- *LMR*;
- *SII*.

Dengan demikian, tidak diperlukan pemeriksaan molekuler yang mahal. Konsep ini sangat relevan di negara dengan variasi sumber daya antar fasilitas kesehatan. Biomarker yang dapat diperoleh dari pemeriksaan rutin berpotensi lebih mudah diterapkan dibandingkan pemeriksaan yang memerlukan teknologi *sequencing* atau analisis molekuler kompleks.

Selain itu, laboratorium dapat mengembangkan sistem pelaporan otomatis. Misalnya, ketika *complete blood count* tersedia, sistem laboratorium dapat secara otomatis menghitung *NLR* dan *SII*.

Jika pasien juga memiliki pemeriksaan *CEA*, maka data tersebut dapat diintegrasikan ke dalam sistem informasi klinis. Namun, implementasi tersebut harus dilakukan setelah terdapat validasi yang memadai. Laboratorium tidak seharusnya menetapkan *cut-off* prognostik sendiri tanpa dasar validasi klinis.

ARAH PENELITIAN SELANJUTNYA

Berdasarkan bukti yang tersedia, penelitian berikutnya sebaiknya tidak langsung diarahkan ke biomarker molekuler yang kompleks. Pendekatan yang lebih realistis adalah melakukan penelitian kohort retrospektif atau prospektif dengan desain:

Populasi

Pasien kanker kolorektal yang telah menjalani operasi.

Data Laboratorium

- *CEA*;
- neutrofil;
- limfosit;
- platelet.

Variabel Turunan

- *NLR*;
- *SII*.

Data Klinikopatologis

- Usia;
- Jenis kelamin;
- Lokasi tumor;
- Stadium *tnm*;
- Diferensiasi;
- Status nodus;
- Metastasis.

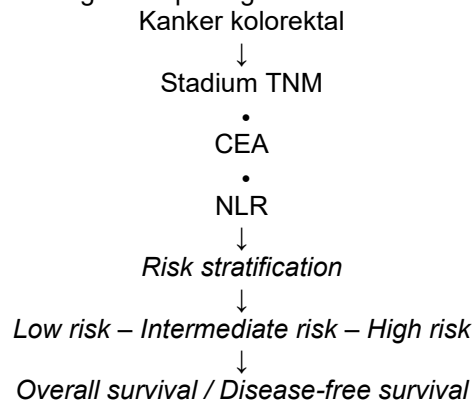
Outcome

- Overall survival;
- Disease-free survival;
- Recurrence.

Kemudian dibandingkan empat model: Model 1: TNM saja, Model 2: TNM + CEA, Model 3: TNM + NLR, Model 4: TNM + CEA + NLR. Pertanyaan penelitian menjadi sangat jelas: **Apakah penambahan NLR terhadap CEA dan stadium TNM meningkatkan kemampuan prediksi prognosis pasien kanker kolorektal?** Ini jauh lebih tajam daripada sekadar meneliti "hubungan NLR dengan kanker kolorektal".

POTENSI MODEL PROGNOSTIK SEDERHANA

Secara konseptual, model yang dikembangkan dapat digambarkan:



Model tersebut masih merupakan konsep penelitian dan belum dapat digunakan langsung dalam praktik. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa pengembangan model kombinasi biomarker sudah mulai dilakukan. Shi et al pada 2026 mengembangkan nomogram yang memasukkan NLR, CEA, dan CA19-9 untuk memprediksi *overall survival*.²⁰ Temuan tersebut menunjukkan arah perkembangan dari biomarker tunggal menuju model multimarker. Namun, model multimarker harus divalidasi secara eksternal. Model yang mempunyai performa baik pada populasi asal belum tentu memberikan hasil yang sama pada populasi lain.

BIOMARKER RUTIN VERSUS BIOMARKER MOLEKULER

Perkembangan kanker kolorektal saat ini bergerak menuju biomarker molekuler, termasuk *circulating tumor DNA* (ctDNA). Meta-analisis terbaru menunjukkan bahwa ctDNA mempunyai potensi prognostik yang kuat, khususnya untuk mendeteksi risiko kekambuhan.²² Namun, ctDNA memerlukan teknologi

dan biaya yang jauh lebih tinggi dibandingkan pemeriksaan darah rutin. Hal ini tidak berarti biomarker rutin harus bersaing dengan biomarker molekuler. Keduanya dapat mempunyai fungsi yang berbeda. Biomarker rutin bersifat murah, mudah, tersedia luas, dan dapat dilakukan berulang, sedangkan Biomarker molekuler lebih spesifik, lebih kompleks, lebih mahal, dan memerlukan fasilitas khusus. Dalam sistem kesehatan dengan keterbatasan sumber daya, biomarker rutin masih mempunyai nilai penting.

KETERBATASAN REVIEW

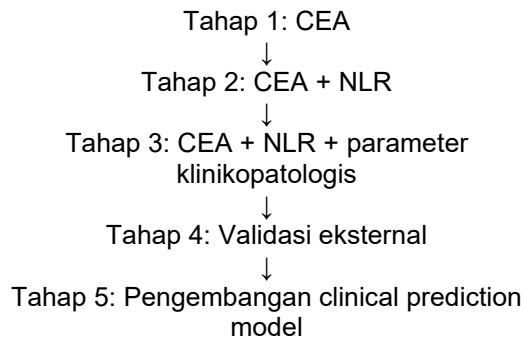
Review ini memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, pembahasan merupakan *narrative review* dan bukan *systematic review* sehingga tidak dilakukan proses seleksi artikel dengan protokol PRISMA. Kedua, heterogenitas penelitian primer menyebabkan perbandingan langsung antarbiomarker sulit dilakukan. Ketiga, sebagian besar penelitian biomarker inflamasi bersifat retrospektif sehingga hubungan yang ditemukan belum dapat dianggap sebagai hubungan kausal.

Selain itu, variasi *cut-off* dan waktu pengambilan darah merupakan masalah yang belum terselesaikan. Karena itu, hasil review ini lebih tepat digunakan untuk menunjukkan arah perkembangan bukti dan peluang penelitian dibandingkan menetapkan satu nilai *cut-off* untuk penggunaan klinis.

PERSPEKTIF

Perkembangan biomarker kanker kolorektal tidak selalu harus dimulai dengan teknologi yang kompleks. Dari perspektif Patologi Klinik, pendekatan yang lebih sederhana justru dapat memberikan nilai translasi yang tinggi. CEA telah mempunyai posisi klinis yang relatif mapan. Sementara itu, NLR, PLR, dan SII menyediakan informasi mengenai respons inflamasi sistemik. Kombinasi keduanya dapat menghasilkan konsep: *Tumor marker + host response marker*, yang secara biologis lebih lengkap dibandingkan penggunaan satu biomarker.

Dari ketiga indeks inflamasi tersebut, NLR tampaknya merupakan kandidat yang paling realistis untuk penelitian awal karena sederhana, tersedia luas, dan memiliki bukti yang cukup banyak. SII dapat menjadi tahap berikutnya apabila tersedia jumlah sampel yang lebih besar. Dengan demikian, strategi pengembangan biomarker dapat dilakukan bertahap:



Pendekatan bertahap tersebut lebih realistis daripada langsung mengembangkan model berbasis *multi-omics*.

KESIMPULAN

CEA tetap merupakan biomarker darah yang penting pada kanker kolorektal, terutama untuk pemantauan penyakit dan penilaian risiko kekambuhan. Bukti terbaru menunjukkan bahwa kadar CEA pascaoperasi yang tinggi berhubungan dengan *overall survival*, *disease-free survival*, dan *recurrence/progression-free survival* yang lebih buruk.^{3,4}

Biomarker inflamasi yang berasal dari pemeriksaan darah rutin, terutama NLR, PLR, dan SII, juga menunjukkan hubungan yang konsisten dengan prognosis. Meta-analisis terbaru menunjukkan bahwa nilai SII yang tinggi berhubungan dengan *overall survival* dan *progression-free survival* yang lebih buruk, sementara NLR dan PLR juga menunjukkan hubungan dengan survival pada berbagai populasi kanker kolorektal.^{10–13,16–18}

Namun, biomarker inflamasi mempunyai keterbatasan karena tidak spesifik untuk kanker. Variasi *cut-off*, komorbiditas, infeksi, waktu pengambilan sampel, stadium penyakit, dan heterogenitas populasi menyebabkan hasil penelitian belum dapat diterjemahkan menjadi satu standar klinis universal.

Kombinasi CEA dan biomarker inflamasi merupakan pendekatan yang menjanjikan karena keduanya memberikan informasi biologis yang berbeda. CEA terutama menggambarkan karakteristik tumor, sedangkan NLR, PLR, dan SII menggambarkan respons inflamasi-imun sistemik. Bukti awal mengenai kombinasi CEA dan NLR serta penelitian model prognostik terbaru menunjukkan bahwa pendekatan multimarker layak dikembangkan lebih lanjut.^{19,20}

Dengan mempertimbangkan kemudahan pemeriksaan, biaya, dan ketersediaan, **CEA + NLR** merupakan kombinasi yang paling realistis untuk dikembangkan sebagai penelitian awal di bidang Patologi Klinik. Penelitian berikutnya sebaiknya tidak hanya menguji

hubungan biomarker dengan prognosis, tetapi menilai apakah penambahan biomarker tersebut benar-benar meningkatkan performa model yang sudah menggunakan stadium TNM dan faktor klinikopatologis.

Dengan demikian, pertanyaan yang paling relevan bukan lagi “**apakah NLR atau CEA berhubungan dengan prognosis?**”, tetapi: “**Apakah kombinasi CEA dan NLR memberikan informasi prognostik tambahan yang bermakna di atas stadium TNM pada pasien kanker kolorektal?**” Pertanyaan tersebut dapat menjadi dasar penelitian primer yang sederhana, aplikatif, dan mempunyai relevansi langsung bagi pengembangan layanan Patologi Klinik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ebert MP, Reichermeier S, Klug L, Lynen Jansen P, Pox C. Clinical Practice Guideline: Colorectal Cancer—Diagnosis, Treatment, Prevention, and Long-Term Follow-Up Care. *Dtsch Arztebl Int*. 2025;122(26):729-734. doi:10.3238/arztebl.m2025.0196.
2. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2024 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2025;30:2410-2463. doi:10.1007/10147-025-02899-8.
3. Gramkow MH, Mosgaard CS, Schou JV, Nordvig EH, Dolin TG, Lykke J, et al. The prognostic role of circulating CA19-9 and CEA in patients with colorectal cancer. *Cancer Treat Res Commun*. 2025;43:100907. doi:10.1016/j.ctarc.2025.100907.
4. Liu F, Jiang S, Cui J, Wu Y, Chen S, Yu Z. Prognostic value of the postoperative carcinoembryonic antigen level in colorectal cancer: A meta-analysis. *World J Surg*. 2024;48(10):2359-2375. doi:10.1002/wjs.12349.
5. Bast RC Jr, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H Jr, Jessup JM, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2001;19(6):1865-1878. doi:10.1200/JCO.2001.19.6.1865.
6. American Society of Clinical Oncology Tumor Markers Expert Panel. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(33):5313-5327. doi:10.1200/JCO.2006.08.2644.

7. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860-867. doi:10.1038/nature01322.
8. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883-899. doi:10.1016/j.cell.2010.01.025.
9. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013.
10. Naszai M, Kurjan A, Maughan TS. The prognostic utility of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte-ratio (NLR) in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med*. 2021;10(17):5983-5997. doi:10.1002/cam4.4143.
11. Chiu TJ, Liu TT, Chang CD, Hu WH. Optimal cutpoint of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and associated postoperative prognosis in colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis*. 2025;40(1):55. doi:10.1007/s00384-025-04839-4.
12. Yu H, He Y, Lv T, Lu X, Shu Y, Pan H. Prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer patients undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2025;25(1):834. doi:10.1186/s12876-025-04401-0.
13. Wang P, Jiang H. Prognostic value of systemic immune-inflammation index for colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2026;16:1616016. doi:10.3389/fonc.2026.1616016.
14. Li MX, Liu XM, Zhang XF, Zhang JF, Wang WL, Zhu Y, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2014;134(10):2403-2413. doi:10.1002/ijc.28536.
15. Tan D, Fu Y, Su Q, Wang H. Prognostic role of platelet-lymphocyte ratio in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(24):e3837. doi:10.1097/MD.0000000000003837.
16. Guo G, Hu X, Gao T, Zhou H, Li B, Zhou C, et al. Potential impact of platelet-to-lymphocyte ratio on prognosis in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Surg*. 2023;10:1139503. doi:10.3389/fsurg.2023.1139503.
17. Li Y, Zhou J, Luo H, Li S, Shi Y, Chen D, et al. Prognostic value of platelet to lymphocyte ratio in patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2025;16:1642181. doi:10.3389/fimmu.2025.1642181.
18. Tan Y, Hu B, Li Q, Cao W. Prognostic value and clinicopathological significance of pre-and post-treatment systemic immune-inflammation index in colorectal cancer patients: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2025;23(1):11. doi:10.1186/s12957-025-03662-z.
19. [Authors]. Combined detection of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and CEA as an independent prognostic factor in nonmetastatic patients undergoing colorectal cancer resection is superior to NLR or CEA alone. *Medicine (Baltimore)*. 2017. PMID:28685148.
20. Shi B, Guo H, Chen J, Peng Z, Wang S, Chen G, et al. Development and validation of a prognostic nomogram incorporating preoperative NLR, CEA and CA19-9 for overall survival in colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2026;32(1):318. doi:10.3892/ol.2026.15673.
21. Zhang J, Zhang HY, Li J, Shao X, Zhang CX, et al. The elevated NLR, PLR and PLT may predict the prognosis of patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017. PMID: 28978160.
22. Zhou Q, Chen X, Zeng B, Zhang M, Guo N, Wu S, et al. Circulating tumor DNA as a biomarker of prognosis prediction in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Cent*. 2025;5(2):167-178. doi:10.1016/j.jncc.2024.05.007.
23. Mei P, Huang L, Lin L, Chen Y, Guo X. The prognostic utility of the ratio of lymphocyte to monocyte in patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2025;15:1394154. doi:10.3389/fonc.2025.1394154.
24. Suzuki Y, Okabayashi K, Hasegawa H, Tsuruta M, Shigeta K, Kondo T, Kitagawa Y. Comparison of preoperative inflammation-based prognostic scores in patients with colorectal cancer. *Ann Surg*. 2018;267(3):527-531. doi:10.1097/SLA.0000000000002115.
25. Menyhart O, Fekete JT, Györfy B. Inflammation and colorectal cancer: a meta-analysis of the prognostic significance of the systemic immune-inflammation index (SII) and the systemic inflammation response index (SIRI). *Int J Mol Sci*. 2024;25(15):8441. doi:10.3390/ijms251584.