

## Korelasi Antara Rasio Neutrofil Limfosit dengan Stadium Kanker Payudara Berdasarkan *American Joint Committee on Cancer* Edisi 8 di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung

Devi Yulia Putri Haryanti<sup>1</sup>, Putu Ristyning Ayu Sangging<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

<sup>2</sup>Bagian Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

### Abstrak

Kanker payudara merupakan penyakit dimana terjadi perubahan dan pertumbuhan sel tidak terkendali pada jaringan payudara yang berasal dari lobulus atau duktus. Pada kanker payudara dapat terjadi neutrofilia diikuti dengan limfositopenia yang mengakibatkan peningkatan rasio neutrofil limfosit (RNL). Peningkatan RNL telah dikaitkan dengan terjadinya perkembangan kanker. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi antara rasio neutrofil limfosit dengan stadium kanker payudara berdasarkan *American Joint Committee on Cancer* edisi 8 di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Metode penelitian yang digunakan adalah deskriptif analitik dengan desain cross-sectional. Pengambilan sampel menggunakan teknik *consecutive sampling*. Analisis data yang digunakan, yaitu uji korelasi spearman. Hasil analisis data mengungkapkan bahwa pasien kanker payudara terbagi menjadi dua kelompok, yaitu stadium awal dan stadium lanjut dengan frekuensi pasien kanker payudara stadium awal sebanyak 22 orang (35,5%) dan stadium lanjut sebanyak 40 orang (64,5%). Nilai median (minimum-maksimum) RNL pasien kanker payudara adalah 3,17 (1,37-14,67). Hasil uji statistik menunjukkan adanya korelasi yang signifikan antara RNL dan stadium kanker payudara dengan nilai nilai p sebesar 0,004 dan koefisien korelasi (r) sebesar 0,357 yang artinya arah korelasi positif dengan kekuatan korelasi lemah. Kesimpulan dari penelitian ini adalah terdapat korelasi antara rasio neutrofil limfosit dengan stadium kanker payudara berdasarkan *American Joint Committee on Cancer* edisi 8 di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

**Kata Kunci :** American Joint Committee on Cancer (AJCC), Stadium kanker payudara, rasio neutrofil limfosit

## Correlation Between Neutrophil Lymphocyte Ratio and Breast Cancer Stages Based On The Eighth Edition American Joint Committee On Cancer At Dr. H. Abdul Moeloek Hospital, Lampung Province

### Abstract

Breast cancer is a disease in which changes and uncontrolled cell growth occurs in breast tissue originating from the lobules or ducts. In breast cancer, neutrophilia can occur followed by lymphocytopenia which increases the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR). Increased NLR has been associated with the development of cancer. This study aims to determine the correlation between neutrophil lymphocyte ratio and breast cancer stages based on the eighth edition American Joint Committee on Cancer at DR. H. Abdul Moeloek hospital, Lampung Province. This research methodology employed is descriptive analytical with a cross-sectional design. The sampling technique using a consecutive sampling technique. The data analysis used was the spearman correlation test. The results revealed that breast cancer patients were divided into two groups: early-stage and advanced-stage, with 22 patients (35.5%) in the early stage and 40 patients(64.5%) in the advanced stage. The median (minimum-maximum) NLR value of breast cancer patients was 3.17 (1.37-14.67). Statistical analysis showed a significant correlation between NLR and breast cancer stage, with a p-value of 0.004 and a correlation coefficient (r) of  $r = 0.357$ , which means that the direction of the correlation is positive with the strength of the correlation is weak. In conclusion, there is a correlation between neutrophil lymphocyte ratio and breast cancer stages based on the eighth edition American Joint Committee on Cancer at DR. H. Abdul Moeloek hospital, Lampung Province.

**Keywords:** American Joint Committee on Cancer (AJCC), Breast cancer stage, neutrophil lymphocyte ratio

**Korespondensi:** Devi Yulia Putri Haryanti | Jl. Pramuka Gang Maherat No.9 Bandar Lampung | HP 082280257499 e-mail: devy.work31@gmail.com

### Pendahuluan

Kanker payudara merupakan sebuah penyakit dimana terjadi perubahan dan pertumbuhan sel tidak terkendali pada jaringan payudara yang berasal dari lobulus (kelenjar

susu) atau saluran yang menghubungkan lobulus ke puting susu<sup>1</sup>.

Berdasarkan data The Global Center Observatory (Globocan), kanker payudara pada tahun 2020 menempati urutan pertama insidensi tertinggi di dunia dari semua jenis

kanker dengan jumlah 11,7% atau 2.261.419 kasus baru dan angka mortalitas 6,9% atau 684.996 kasus, sementara itu kanker payudara menempati urutan kanker tertinggi di dunia untuk perempuan dengan jumlah 24,5%. Prevalensi kanker payudara dalam lima tahun terakhir sejumlah 7.790.717 kasus. Benua Asia menempati urutan tertinggi angka insidensi dan angka mortalitas kanker payudara di dunia pada tahun 2020 dengan jumlah masing-masing 45,4% atau 1.026.171 kasus dan 50,5% atau 346.009 kasus serta menempati prevalensi tertinggi selama lima tahun terakhir dengan jumlah 41,3% atau 3.218.496 kasus<sup>2</sup>.

Kanker payudara merupakan penyumbang kejadian kanker tertinggi di Indonesia pada tahun 2020 dengan jumlah 16,6% atau 65.858 kasus baru dan penyumbang kejadian kanker tertinggi untuk jenis kelamin perempuan dengan persentase 30,8% serta prevalensi tertinggi untuk kejadian kanker dalam lima tahun terakhir dengan jumlah 201.143 kasus. Kanker payudara juga penyumbang angka kematian akibat kanker tertinggi setelah kanker paru-paru dengan jumlah 9,6% atau 22.430 kasus kematian di Indonesia<sup>2</sup>.

Neutrofil pada pasien kanker terakumulasi dalam darah tepi terutama pada stadium lanjut dan memiliki kontribusi dalam perkembangan kanker. Rasio neutrofil limfosit (RNL) yang tinggi merupakan penanda adanya klinis kanker yang semakin buruk dan sebagai faktor prognosis pada berbagai jenis kanker termasuk kanker payudara<sup>3</sup>.

Rasio neutrofil limfosit (RNL) sebagai salah satu penanda inflamasi sistemik merupakan hasil bagi dari jumlah neutrofil absolut dan limfosit. Neutrofilia merupakan gambaran umum dari inflamasi kronis terkait kanker. Neutrofilia umumnya diikuti dengan limfositopenia yang menunjukkan penurunan dalam respon imun adaptif yang dimediasi oleh sel. Terdapat hubungan yang kuat antara RNL yang tinggi dengan pemburukan pasien pada berbagai jenis kanker<sup>4</sup>.

Respon inflamasi terkait kanker membantu proliferasi dan kelangsungan hidup sel ganas, angiogenesis, metastasis kanker payudara, menekan respon imun adaptif dan mengubah respon terhadap kemoterapi.

Respon inflamasi berat akan melemahkan respon imun adaptif yang menyebabkan ketidakseimbangan respon imun dan kanker ganas sehingga mendorong perkembangan kanker. Pemeriksaan darah tepi dapat mencerminkan kondisi inflamasi pada tumor seperti RNL. Rasio neutrofil limfosit merupakan marker inflamasi yang dapat diukur dengan mudah dan nyaman daripada marker lainnya<sup>5</sup>.

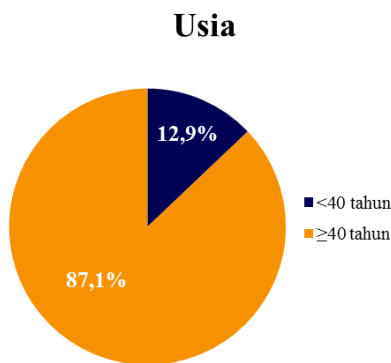
Berdasarkan hal di atas untuk menilai perkembangan kanker payudara dapat menggunakan nilai RNL. Penelitian yang dilakukan Prasetyo et al (2015) menyatakan bahwa pada pasien kanker payudara stadium dini, III, dan IV terdapat perbedaan rasio neutrofil limfosit yang bermakna. Rasio neutrofil limfosit kanker payudara stadium III dan IV lebih tinggi daripada kanker payudara stadium dini<sup>6</sup>. Penelitian lain yang dilakukan oleh Elyasinia et al (2017) menyatakan bahwa terdapat hubungan antara rasio neutrofil limfosit dengan stadium total kanker payudara di rumah sakit yang berada di Iran, yaitu tingginya RNL sejalan dengan tingginya stadium kanker payudara<sup>7</sup>. Sampai saat ini belum ada data dan penelitian tentang korelasi antara rasio neutrofil limfosit dengan stadium kanker payudara berdasarkan *American Joint Committee on Cancer* edisi 8 di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian tersebut.

## Metode

Penelitian ini merupakan jenis penelitian deskriptif analitik dengan desain cross-sectional. Populasi dalam penelitian ini adalah pasien yang didiagnosis kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung pada periode Januari 2019 sampai dengan Desember 2020 sesuai kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik sampling yang digunakan ialah consecutive sampling. Peneliti menggunakan data sekunder dari 62 rekam medis.

## Hasil

Pada penelitian ini didapatkan karakteristik dari 62 subjek penelitian yang disajikan pada gambar.



**Gambar 1. Distribusi Subjek Penelitian Berdasarkan Usia.**

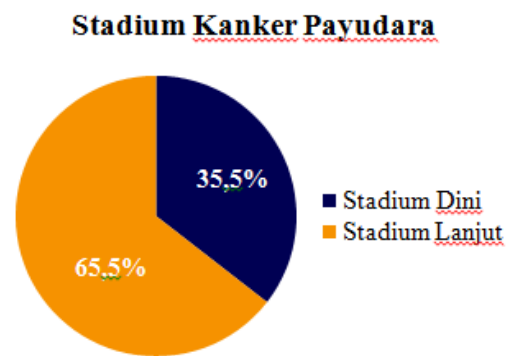
Gambar 1 menunjukkan bahwa distribusi karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia, yaitu sebanyak 8 orang (12,9%) berusia kurang dari 40 tahun dan sebanyak 54 orang (87,1%) berusia 40 tahun atau lebih mengalami kanker payudara.

**Tabel 1. Rerata Kadar Leukosit, Neutrofil dan Limfosit Subjek Penelitian**

	Rerata
<b>Leukosit (μL)</b>	7554,68
<b>Neutrofil</b>	
%	68,81
μL	5240,35
<b>Limfosit</b>	
%	21,69
μL	1603,21

Tabel 1 menunjukkan hasil perhitungan rerata kadar leukosit dari 62 subjek penelitian sebesar 7554,68/μL dengan rincian rerata kadar neutrofil dan limfosit ialah 5240,35/μL (68,81%) dan 1603,21/μL (21,69%). Rerata kadar leukosit, neutrofil, dan limfosit yang didapatkan dalam penelitian ini menunjukkan hasil yang normal.

Setelah dilakukan analisis data secara univariat didapatkan distribusi stadium kanker payudara seperti yang disajikan pada gambar 2 dan distribusi rasio neutrofil limfosit (RNL) pada pasien kanker payudara pada tabel 2.



**Gambar 2. Distribusi Stadium Kanker Payudara.**

Juranah et al (2014) membagi pasien kanker payudara menjadi dua kelompok, yaitu pasien kanker payudara stadium dini dan stadium lanjut. Pasien kanker payudara stadium dini sebanyak 22 orang (35,5%), dan pasien kanker payudara stadium lanjut sebanyak 40 orang (64,5%)<sup>8</sup>.

**Tabel 2. Distribusi Rasio Neutrofil Limfosit pada Pasien Kanker Payudara**

Stadium Kanker Payudara	Rasio Neutrofil Limfosit
	Median (min-maks)
Stadium Dini	2,42 (1,37-5,57)
Stadium Lanjut	3,58 (1,60-14,67)
Total	3,17 (1,37-14,67)

Tabel 2 menunjukkan gambaran nilai median (minimum-maksimum) RNL pasien kanker payudara ialah 3,17 (1,37-14,67). Nilai median (minimum-maksimum) RNL pasien kanker payudara pada stadium dini ialah sebesar 2,42 (1,37-5,57). Sedangkan nilai median (minimum-maksimum) RNL pasien kanker payudara pada stadium lanjut ialah sebesar 3,58 (1,60-14,67).

Selanjutnya dilakukan analisis bivariat menggunakan uji korelasi spearman seperti yang disajikan pada tabel 3, untuk mengetahui korelasi antara rasio neutrofil limfosit dengan stadium kanker payudara.

**Tabel 3. Hasil Analisis Korelasi Spearman**

	Stadium Kanker Payudara
Rasio Neutrofil Limfosit	r = 0,357
	p = 0,004
	n = 62

Berdasarkan uji bivariat yang telah dilakukan, didapatkan nilai p sebesar 0,004 yang artinya terdapat korelasi bermakna antara kedua variabel yang diuji karena nilai  $p < 0,05$ . Selain itu, didapatkan nilai koefisien korelasi ( $r$ ) sebesar 0,357. Koefisien korelasi dapat diinterpretasikan sebagai berikut<sup>9</sup>:

- a. 0,0 – <0,2 = sangat lemah
- b. 0,2 – <0,4 = lemah
- c. 0,4 – <0,6 = sedang
- d. 0,6 – <0,8 = kuat
- e. 0,8 – 1,00 = sangat kuat

Oleh karena itu, kekuatan korelasi penelitian ini berada pada tingkat lemah dan arah hubungan bernilai positif.

### Pembahasan

Hasil analisis bivariat pada penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara rasio neutrofil limfosit dengan stadium kanker payudara berdasarkan *American Joint Committee on Cancer* edisi 8 di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian Fallo et al (2018) bahwa terdapat korelasi positif yang lemah antara rasio neutrofil limfosit dengan stadium kanker pasien kanker payudara dengan nilai p sebesar 0,009 dan kekuatan korelasi 0,350. Penelitian lainnya oleh Prasetyo et al (2015) menyatakan bahwa terdapat perbedaan rasio neutrofil limfosit yang bermakna pada pasien kanker payudara stadium dini, III, dan IV. Rasio neutrofil limfosit kanker payudara stadium III dan IV (stadium lanjut) lebih tinggi daripada kanker payudara stadium dini<sup>6,10</sup>.

Rasio neutrofil limfosit (RNL) merupakan hasil bagi dari jumlah neutrofil absolut dan limfosit absolut yang menjadi salah satu penanda inflamasi sistemik. Inflamasi kronis terkait kanker digambarkan dengan peningkatan neutrofil (neutrofilia) yang umumnya diikuti dengan penurunan respon imun spesifik yang dimediasi oleh sel (limfositopenia) (Howard et al., 2019)<sup>4</sup>.

Produksi dan pelepasan neutrofil yang meningkat di sumsum tulang ditandai sebagai respons terhadap inflamasi. Jumlah neutrofil yang tinggi berkaitan dengan kelangsungan hidup yang buruk pada pasien dengan berbagai

jenis kanker. Tingginya jumlah neutrofil ini dipengaruhi oleh sel tumor dan leukosit dengan cara melepaskan faktor transkripsi seperti nuclear factor (NF)- $\kappa$ B yang akan memperpanjang kelangsungan hidup neutrofil dengan menghambat apoptosis sel tumor; sitokin seperti TNF, IL-1, IL-6; dan kemokin seperti chemokine (C-C motif) ligand 2 (CCL2) dan chemokine (CXC motif) ligand 8 (CXCL8) pada lingkungan tumor. Interleukin 1 (IL-1) akan menginduksi sekuestrasi neutrofil dengan mengatur ekspresi kemokin<sup>11</sup>.

Kemokin berperan penting dalam inflamasi pada kanker, yaitu merangsang pelepasan neutrofil dari sumsum tulang dan akumulasi neutrofil di jaringan perifer. Beberapa hal tersebut menyebabkan terjadinya angiogenesis dan proliferasi tumor<sup>11,12</sup>.

Neutrofil berperan terhadap peningkatan angiogenesis, perkembangan kanker dan metastasis melalui berbagai cara<sup>13</sup>. Neutrofil dapat menghambat sistem imun dengan menekan aktivitas sitolitik dari limfosit, sel natural killer (NK) dan aktivasi sel T. Aktivitas enzimatis neutrofil juga akan mendorong remodeling matriks ekstraseluler yang akan merangsang pelepasan fibroblast growth factor (FGF), migrasi sel endotel, dan disosiasi sel tumor. Selain itu, spesies oksigen reaktif (ROS) yang diturunkan oleh neutrofil akan menurunkan sifat pemicu adhesi dari matriks ekstraseluler<sup>14</sup>.

Berbeda dengan efek pada neutrofil, inflamasi menunjukkan efek terbalik pada jumlah limfosit akibat sitokin, terutama TNF- $\alpha$  dan IL-1 $\beta$ . Jumlah limfosit yang rendah telah dikaitkan dengan hasil yang buruk pasien kanker. Dimana respon limfositik merupakan komponen utama dalam pengendalian kanker. Limfosit yang menginfiltrasi tumor menunjukkan terjadinya pembentukan respon imun seluler antitumor yang efektif seperti sel NK dan sel T helper 1 yang memproduksi interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) yang efektif dalam melawan perkembangan kanker. Oleh karena itu, penurunan limfosit (limfositopenia) berkaitan dengan prognosis yang buruk pada kanker<sup>11,14,15</sup>.

Dari semua efek inflamasi ini, jumlah neutrofil meningkat sementara jumlah limfosit menurun dalam darah perifer. Akibatnya,

perubahan ini akan meningkatkan RNL. Peningkatan RNL dapat menjadi penanda inflamasi terkait kanker, hal ini juga dapat dikaitkan dengan prognosis yang buruk pada berbagai jenis kanker<sup>11</sup>. Menurut Elyasinia et al (2017), terdapat hubungan yang signifikan antara rasio neutrofil limfosit dengan stadium kanker payudara, yaitu ketika RNL meningkat, stadium kanker payudara juga meningkat<sup>7</sup>. Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa RNL dapat digunakan untuk membantu deteksi perkembangan stadium pada kanker payudara.

### Simpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat korelasi antara rasio neutrofil limfosit dengan stadium kanker payudara berdasarkan *American Joint Committee on Cancer* edisi 8 di RSUD DR. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung.

### Daftar Pustaka

1. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020. Atlanta: American Cancer Society Inc; 2019.
2. Globocan. Cancer today. International Agency for Research on Cancer [Internet]. France: International Agency for Research on Cancer: 2020 [disitasi tanggal 31 Desember 2020]. Tersedia dari: [bit.ly/3qtjOfP](http://bit.ly/3qtjOfP).
3. Shaul ME, Fridlender ZG. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2019;16(10):601-20.
4. Howard R, Kanetsky PA, Egan, KM. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer. *Scientific Reports*. 2019;9(1):1-10.
5. Chen J, Deng Q, Pan Y, He B, Ying H, Sun H, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer. *FEBS Open Bio*. 2015;5(1):502-7.
6. Prasetyo YE, Bahrun U, Pakasi RDN. Angka banding neutrofil/limfosit di karsinoma payudara. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2015;21(2):125-9.
7. Elyasinia F, Yaghoubi M, Keramati MR, Ahmadi F, Rezaei S, Ashouri M, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in different stages of breast cancer. *Acta Medica Iranica*. 2017;55(4):228-32.
8. Juranah, Widaningsih Y, Hamdani W, Pakasi RDN, Bahrun U. Kadar interleukin-8 kanker payudara. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2014;20(3):205-9.
9. Dahlan MS. Besar sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan. Edisi ke-4. Jakarta: Epidemiologi Indonesia; 2016.
10. Fallo INY, Sidharta RA, Gunawan LS. Korelasi antara neutrophyl lymphocyte ratio dengan stadium kanker pada pasien kanker payudara. *Biomedika*. 2018;11(2):63-9.
11. Dirican A, Kucukzeybek BB, Alacacioglu A, Kucukzeybek Y, Erten C, Varol U, et al. Do the derived neutrophil to lymphocyte ratio and the neutrophil to lymphocyte ratio predict prognosis in breast cancer?. *International Journal of Clinical Oncology*. 2014;20(1):70-81.
12. Sadik CD, Kim ND, Luster AD. Neutrophils cascading their way to inflammation. *Trends Immunol*. 2011;32(10):452-60.
13. Azab B, Bhatt VR., Phookan J, Murukutla S, Kohn N, Terjanian T, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Annals of Surgical Oncology*. 2012;19(1):217-24.
14. Noh H, Eomm M, Han A. Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients. *J Breast Cancer*. 2013;16(1):55-9.
15. Ozyalvacli G, Yesil C, Kargi E, Kizildag B, Kilitci A, Yilmaz F. Diagnostic and prognostic importance of the neutrophil lymphocyte ratio in breast cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2014;15(23):10363-6.