ANGKA BANDING NEUTROFIL/LIMFOSIT DI KARSINOMA PAYUDARA
(Neutrophil/Lymphocyte Ratio in Carcinoma Mammæ)

Vuly Eko Prasetyo1, Ulang Bahrum2, Rutland DN. Paksa2

ABSTRACT
Carcinoma Mammæ (CM) is a malignancy of epithelial cells restricting at the breast ducts or lobes which causes very high mortality rate. The Neutrophil/Lymphocyte ratio (NLR) is reflecting the inflammatory status, has been reported to be a prognostic indicator in some malignant tumors. The purpose of this study is to know the NLR as an indicator of the progressivity of CM by analyzing it. A retrospective observational study performed using data from the medical record of CM patients at Wahidin Sudirohusodo hospital from January 2010 up to December 2012. The diagnosis was established by the clinicians based on the result of histopathological examination, chest X-ray, abdominal ultrasound, bone scan and CT scan. The patients with surgical history, chemotherapy, radiotherapy, leucocytes >12,000/mm3 and incomplete data were excluded from the analysis. The data distribution was analyzed using Kolmogorov-Smirnov test. The relation between NLR in CM were analyzed by One way ANOVA test and post hoc analysis. The result were 130 samples, consisting of 17 patients in early stage, 71 in stage III and 42 in stage IV CM. In the early stage the mean of NLR were 1.09, 2.04 in stage III and 2.09 in stage IV and their differences were statistically significant (p<0.001). Post hoc analysis showed that the significant differences occurred between the early stage and IV, as well as between stage III and IV. The mean of NLR was 2.28±1.02 in the non metastatic and 3.36±1.5 in the metastatic they were statistically significant (p<0.001). Based on the study results can be concluded that the neutrophil/lymphocyte ratio can be used to assess the progressivity of CM. Further studies with larger samples were needed for the determination of the cut off point of NLR.

Key words: Carcinoma mammae, neutrophil lymphocyte ratio

ABSTRAK
Karsinoma payudara atau Carcinoma Mammæ (CM) adalah keganasan sel epitel yang membatasi ductus atau lobus payudara dengan angka kematian yang sangat tinggi. Angka banding neutrofils limfosit (NLR) yang menandakan status inflamasi merupakan petunjuk ranjauan perkembangan penyakit di beberapa karsinoma. Untuk mengetahui NLR untuk menilai perkembangan CM dengan cara mengamalkan. Penelitian berfokus pada pengamalan tingkat kebebasan, mengamalkan data rekan media posisi CM di RSUP dr Wahidin Sudirohusodo. Diagnosis ditentukan oleh hukum basaran Bedah Onkologi berdasarkan histologi, foto fokus, GUS persi, bone scan dan CT scan. Pasien dengan riwayat tidak dapat bebas sebelumnya, kemoterapi, radioterapi, leucocytes >12,000/mm3 dan data yang tidak lengkap dikeluarkan dari pengamalan. Penyajian data dianalisis dengan uji Kolmogorov-Smirnov, Uji One Way ANOVA digunakan dengan mancari hubungan antara NLR dan tahapan CM, yaitu bermaka maka dilanjutkan dengan analisis post hoc. Terdapat 130 sampel, terdiri dari 17 CM tahapan dini, 71 yang ke III dan 42 yang ke IV. Rataan NLR adalah 1.96 pada tahapan dini, 2.04 pada yang ke III dan 2.09 pada yang ke IV. Perbedaan ini bermakna secara statistik (p<0.001). Analisis post hoc menunjukkan bahwa perbedaan bermakna terdapat antara tahapan dini dan yang ke IV serta antara yang ke III dan IV. Rataan NLR adalah 2.28±1.02 di yang nonmetastasis dan 3.36±1.5 di yang metastasis dan perbedaan ini bermakna secara statistik (p<0.001). Berdasarkan hasil ini dapat disimpulkan, bahwa angka banding neutrofils/limfosit dapat digunakan untuk menilai perkembangan CM. Namun, perlu diteliti lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar untuk menentukan cut off point NLR.

Kata kunci: Karsinoma payudara, angka banding neutrofils limfosit

PENDAHULUAN
Karsinoma payudara atau Carcinoma Mammæ (CM) adalah keganasan sel epitel yang membatasi ductus atau lobus payudara. Pada awalnya terdapat bentuk jaringan sel bereritah (hiperplasia) dengan perkembangan sel yang tidak khusus kemudian berlanjut menjadi karsinoma di tempat semula dan memasuki jaringan pendukung (stroma). Karsinoma memerlukan waktu tujuh tahun untuk tumbuh dari satu sel menjadi massa yang cukup besar untuk dapat teraba (diameter 1 cm). Di ukuran tersebut sekitar 25% CM sudah mengalami metastasi.1

Angka kematian yang diriimbalkan oleh CM sangat tinggi. Setiap tahun, lebih dari satu juta kasus baru CM didiagnosis di seluruh dunia dan jumlah 400,000 orang meninggal akibat penyakit tersebut.1 Karsinoma payudara juga tercatat sebagai keganasan penyebab kematian kedua bagi perempuan di Amerika Serikat

1 FYDS Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar. Email: ekoprasetyo98@yahoo.co.id
2 Bagian Ilmu Patologi Klinik FK UNHAS RSUP dr Wahidin Sudirohusodo Makassar

Angka bunding Neutrofil/Limfosit (NLR) menentukan status inflamasi. Peningkatan jumlah neutrofil atau penurunan limfosit dapat menunjukkan adanya inflamasi yang dapat mengakibati sel pembunuh, sehingga menunjukkan kemungkinan metastasis terjadi. Peran neutrofil dalam perempangan dan metastasis sel karsinoma terjadi melalui aktivitas interleukin-8 (IL-8) yang dikeluarkan oleh sel karsinoma, yang akan memicu respons neutrofil dan membantu sel karsinoma memasuki pembuluh darah menuju deraunya metastasis.

Teori yang dibahas oleh beberapa ahli menunjukkan bahwa sel imun memiliki peran yang penting dalam perempangan tumor. Pasien dengan inflamasi limbosit de sekeliling sel karsinoma memiliki ranahan perjalanan penyakit yang baik. Hal ini dapat disebabkan keberadaan sel pembunuh yang dapat menghancurkan sel tumor.

Penelitian yang dilakukan oleh Azzib et al. menunjukkan bahwa pasien CM dengan NLR > 3,5 memiliki angka kematan lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan angka bunding NLR <1,6. Penelitian lain yang dilakukan oleh Hui menunjukkan bahwa pasien CM dengan angka bunding NLR > 2,5 memiliki harapan hidup lebih rendah dibandingkan dengan yang berangka bunding NLR < 2,5.


METODE
Penelitian dilakukan dengan rancangan pengamatan transversal, melibatkan 110 pasien CM yang dirawat di Bagian Bedah Onkologi RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar. Data diterima antara Januari 2010—Desember 2012. Diagnosis CM ditetapkan oleh pektinik bagian Bedah Onkologi berdasarkan hasil parahosis, histopatologi, atau foto dada, USG perut, bone scan, atau CT-Scan. Mereka yang bersampel dengan raiway tindakan bedah sebelumnya, kemoterapi, radioterapi, leukositosis (leukositosis >12000/mm³), atau tindakan lain yang memerlukan segera dikeluarkan dan kelompok yang akan analisis.


Diagnosis karsinoma yang diketahui adalah pasien yang ditetapkan oleh pektinik sebagai penyakit yang sudah bermetastasis ke organ tertentu berdasarkan hasil fotografi dan/atau USG, CT-scan, atau bone scan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian di Tabel 1 ini menunjukkan bahwa resnet pasien CM (70,2%) menunjukkan penyakitnya setelah terjadi penyembuhan di kulit, dinding dada, atau di kedua (T4) dan yang bersangkutan memeriksa keadaannya setelah penyakit sampai ke tahap III (54,6%). Data juga menunjukkan bahwa pasien yang menjadi target metastasis ke organ tertentu di CM. Hal ini dapat terjadi karena sel karsinoma yang mengalami daerah penyembuhan dan terbawa oleh aliran darah melewati jantung, menyebabkan kelompik darah kapiler paru dapat membentuk metastasis ke paru.
Tabel 1. Citra sampel penebakan

<table>
<thead>
<tr>
<th>Variabel</th>
<th>Jumlah pasien (n=130)</th>
<th>%</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Ukuran tumor</td>
<td>T1</td>
<td>4</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T2</td>
<td>11</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T3</td>
<td>12</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>T4</td>
<td>103</td>
</tr>
<tr>
<td>Tahapan</td>
<td>I</td>
<td>3</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>II</td>
<td>14</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>III</td>
<td>71</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>IV</td>
<td>42</td>
</tr>
<tr>
<td>Sebaran organ:</td>
<td>Paru</td>
<td>21</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Hati</td>
<td>9</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Tulang</td>
<td>9</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Otak</td>
<td>3</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Keterangan: T1: ukuran tumor diameter 2 cm atau kurang; T2: ukuran tumor diameter antara 2,5 cm; T3: ukuran tumor diameter > 5 cm; T4: ukuran tumor benar dan dapat ditemukan kekuatan atau ditemukan pada khusus paru; tahapan I: T1 N0 M0; Tahapan II: T0 N1 M0/T1 N0 M0/T2 N0 M0/T2 N1 M0/T3 N0 M0; Tahapan III: T0 N2 M0/T1 N2 M0/T2 N2 M0/T3 N1 M0/T2 N2 M0/T4 N0 M0/T4 N1 M0/T4 N2 M0/T4 N3 M0; Tahapan IV: T3 M0; Tahapan IV di dalam N-M1.12

Tabel 2. Karatina payudara berdasarkan tahapannya

<table>
<thead>
<tr>
<th>Variabel</th>
<th>Tahapan</th>
<th>Dini (n=17)</th>
<th>III (n=71)</th>
<th>IV (n=42)</th>
<th>p</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>NLR (Rata)</td>
<td>1,59</td>
<td>2,04</td>
<td>2,39</td>
<td>*&lt;0,001</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Neutrofil (x10⁹/µL) (Rata + SD)</td>
<td>4,23±1,2</td>
<td>4,8±1,6</td>
<td>5,6±1,6</td>
<td>*0,001</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Median</td>
<td>4,74</td>
<td>4,58</td>
<td>5,86</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Minimal-maximal</td>
<td>2,21-6,45</td>
<td>0,87-7,92</td>
<td>2,5-16,2</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Limfosit (x10⁹/µL) (Rata + SD)</td>
<td>2,36±0,53</td>
<td>2,22±0,76</td>
<td>1,9±0,6</td>
<td>*0,03</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Keterangan: NLR: Angka bading Neutrofil/Limfosit ¹ Uji one wery anova
SD: Simpang Baku ² Uji Kruskal-Wallis

Perbedaan rerata NLR (Tabel 2) CM diuji dengan uji one way anova dan perbedaan ini berkamak secara statistik (p<0,001). Analisis lanjutan menggunakan Post Hoc test significant difference (LSD) menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang berkamak (Gambar 1) antara tahapan dini dan IV (p<0,001) dan antara III dan IV (p<0,001) CM. Data NLR yang dianalisis dalam Tabel 2 adalah rerata geometrik yang merupakan transformasi bolik dari rerata nilainya untuk NLR tahap CM.

Perbedaan rerata neutrofil (lihat Tabel 2) di CM diuji melalui varian Kruskal-Wallis dan berkamak secara statistik (p<0,001). Analisis lanjutan menggunakan Post Hoc Mann-Whitney menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang berkamak antara neutrofil tahapan dini dan yang ke IV (p<0,001) serta yang ke III dan ke IV (p=0,004) di CM. Perbedaan rerata limfosit (lihat Tabel 2) di CM diuji menemukan one way anova dan berkamak secara statistik (p<0,05).

Gambar 1. Rerata NLR di tahapan CM

Keterangan: *; Post Hoc LSD

Analisis lanjutan menggunakan Post Hoc LSD menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang berkamak antara limfosit tahapan dini dan yang ke IV.
Tabel 3. Karsinoma payudara berdasarkan metastasis

<table>
<thead>
<tr>
<th>Variabel</th>
<th>Nonmetastasis (n=88)</th>
<th>Metastasis (n=42)</th>
<th>*P</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Karsinoma payudara</td>
<td>NLR (Resiit ±SD)</td>
<td>2,28±1,02</td>
<td>3,36±1,5</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Neutrofil (x10^9/μL) (Resiit ±SD)</td>
<td>4,68±1,5</td>
<td>5,8±1,66</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Limfosit (x10^9/μL) (Resiit ±SD)</td>
<td>2,28±0,72</td>
<td>1,91±0,59</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Keterangan:
NLR: Angka banding Neutrofil/Limfosit
*Uji T didak berpasangan

Gambar 2. Rerata NLR untuk yang nonmetastasis dan metastasis CM
Kat*: Uji T tidak berpasangan

(p=0,028) serta yang ke III dan yang ke IV (p=0,023) di CM.
Perbedaan rerata NLR (lihat Tabel 3) di CM metastasis (Gambar 2) diuji menurut T tidak berpasangan dan bermakna secara statistik (p<0,001). Perbedaan rerata neutrofil (lihat Tabel 3) di CM metastasis diuji menurut T tidak berpasangan dan bermakna secara statistik (p<0,001). Perbedaan rerata limfosit (lihat Tabel 3) di CM metastasis diuji menurut T tidak berpasangan dan bermakna secara statistik (p=0,011).

Angka banding Neutrofil/Limfosit telah diusulkan sebagai penanda sederhana inflamasi sistemik dan stres di pasien karsinoma dalam kondisi gawat. Penelitian observasional longitudinal prospektif yang dilakukan untuk mencari perubahan neutrofil dan limfosit secara seri pasien bedah tidak terjedawal yang mengalami sepas memunjukkan ada hubungan antara derajat keparahan secara klinik dan jumlah neutrofil yang meningkat (neutrofilis) dan jumlah limfosit yang menurun (limfopenia).10

Penelitian yang dilakukan oleh Shimada et al.6 menunjukkan bahwa NLR yang tinggi sebelum pembedahan dapat memperkirakan angka harapan hidup yang rendah di pasien karsinoma lambung.6 Murthi et al.14 pada tahun 2012 menyatakan bahwa NLR yang tinggi mungkin merupakan alat dari perjalanan penyakit tumor dan NLR >5 merupakan petunjuk keparahan penyakit di pasien karsinoma paru Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NLR yang tinggi memiliki peranan terhadap angka harapan hidup penderita karsinoma, tetapi bukan merupakan faktor yang berduri sendiri.14

Pada penelitian ini didapatkan NLR CM tahapan IV lebih tinggi dibandingkan dengan yang ke III dan yang ke IV lebih tinggi dibandingkan dengan yang dini. Perbedaan ini bermakna secara statistik (p<0,001). Pada penelitian ini juga didapatkan NLR CM metastasis lebih tinggi dibandingkan dengan nonmetastasis, dan perbedaan ini bermakna secara statistik (p<0,001). Hasil tersebut ini mendukung kajian yang dilakukan oleh Shimada et al.6 di pasien karsinoma lambung tahun 2010, yang menunjukkan ada perbedaan NLR yang bermakna antara karsinoma lambung nonmetastasis dan yang metastasis.6 Penelitian ini juga mendukung kajian yang dilakukan Mulu et al.14 di pasien karsinoma paru tahun 2012.4

Angka banding Neutrofil/Limfosit yang lebih tinggi di CM tahapan IV dibandingkan III dan dini serta di CM metastatis dibandingkan dengan yang nonmetastasis. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa ada peranan NLR dalam perkembangan sel karsinoma. Angka banding neutrofil limfosit yang lebih tinggi di CM tahapan IV atau metastasis menunjukkan ada peningkatan neutrofil dan penurunan limfosit (lihat Tabel 2 dan 3). Peningkatan neutrofil terjadi karena sel tumor menghasilkan faktor teratur seperti Granulocyte and Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) Vascular Endothelial Growth factor (VEGF) dan interleukin-6 yang akan memicu proliferasi dan diferensiasi.13

Peranan neutrofil dalam perkembangan dan metastasis sel karsinoma terjadi melalui aktivitas dari interleukin-6 (IL-6). Aktivitas IL-6 yang dikenal oleh sel karsinoma akan merangsang respons neutrofil. Neutrofil akan berikatan dengan molekul IL-6 dan akan tertimbun di sel endotel pembuluh darah. Hal ini menyebabkan aktivitas neutrofil terjadi yang akan memicu dinding pembuluh darah menju

Tetapi menunjukkan ada hubungan antara inflamasi yang terjadi di lingkungan tumor mikro dan respons sistemik yang dimulai oleh sel karsinoma. Sel T yang ditemukan di tumor menunjukkan ada respons imun lokal yang bermaikan. Penurunan jumlah limfosit menunjukkan keadaan umum dari penurunan sistem imun yang terjadi di beberapa jenis karsinoma dan angka harapan hidup pasien karsinoma dengan limfostopeni berhubungan dengan penurunan fungsi imun.14 Penelitian yang dilakukan oleh beberapa ahli juga menunjukkan bahwa sel imun memiliki peran yang penting dalam perkembangan tumor. Pasien dengan infiltrasi limfosit di sekling sel karsinoma memiliki peranan penting dalam penurunan sel tumor.9

Tetapi para ahli juga menunjukkan bahwa sel terjadi penurunan jumlah limfosit T-Helper yang disebabkan oleh mekanisme, yaitu sel karsinoma menyebabkan kerusakan penyakit antigen terjadi. Sel karsinoma juga akan menghasilkan mediator immunorupesi seperti: IL-10, Nitric Oxide (NO) dan Transforming Growth Factor-β (TGF-β) yang juga akan berperan menurunkan jumlah limfosit.15

Keterangan penelitian ini adalah sebaran data ukuran tumor yang tidak menentu, sehingga tidak dapat dianalisis untuk mendukung telitian ini.

SIMPULAN

Angka banding Neutrofil/Limfosit di pasien CM tahap IV lebih tinggi dibandingkan dengan yang III dan dini. Perbedaan bermakna secara statistik terjadi antara tahap IV dengan yang dini, yang IV dengan III. Angka banding neutrofil/limfosit dalam pasien CM metastasis juga lebih tinggi dibandingkan dengan yang nonmetastasis, dan perbedaan ini bermakna secara statistik. Angka banding neutrofil/limfosit dapat digunakan untuk menilai perubahan metastasis karsinoma (tahapan IV atau metastasis) semakin tinggi NLR.

Para peneliti ini berpendapat bahwa pemerintah lebih lanjut dengan menyampaikan jumlah tampilan yang lebih besar dan sebaran yang menentu, sehingga NLR dapat dianalisis lebih lanjut untuk kepentingan penelitian cut off point.

DAFTAR PUSTAKA