

TESIS

**HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT (NLR) DAN RASIO
LIMFOSIT-MONOSIT (LMR) TERHADAP RESPON TERAPI PADA
PASIEAN KARSINOMA NASOFARING (KNF) YANG MENDAPATKAN
KEMOTERAPI**

Disusun dan diajukan oleh

**RIFA SEPTIAN
C103216104**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS 1 (SP-1)
DEPARTEMEN ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT (NLR) DAN RASIO
LIMFOSIT-MONOSIT (LMR) TERHADAP RESPON TERAPI PADA
PASIE KARSINOMA NASOFARING (KNF) YANG MENDAPATKAN
KEMOTERAPI**

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Dokter Spesialis-1 (Sp-1)

Program Studi

Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok

Bedah Kepala Leher

Disusun dan diajukan oleh

RIFA SEPTIAN

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN TELINGA HIDUNG TENGGOROK
BEDAH KEPALA LEHER
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2021

LEMBAR PENGESAHAN KARYA AKHIR

HUBUNGAN RASIO NEUTROFIL-LIMFOSIT (NLR) DAN RASIO LIMFOSIT-MONOSIT (LMR) TERHADAP RESPON TERAPI PADA PASIE KARSINOMA NASOFARING (KNF) YANG MENDAPATKAN KEMOTERAPI

Disusun dan diajukan oleh

RIFA SEPTIAN

Nomor Pokok C103216104

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Spesialis 1 Program Studi Ilmu Kesehatan Telinga Hidung Tenggorok Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 20 Pebruari 2021

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

Pembimbing Utama



Prof. dr. Abdul Kadir, Ph.D., Sp.T.H.T.K.L.(K), M.Kes
NIP. 19620523 198903 1 001

Pembimbing Pendamping



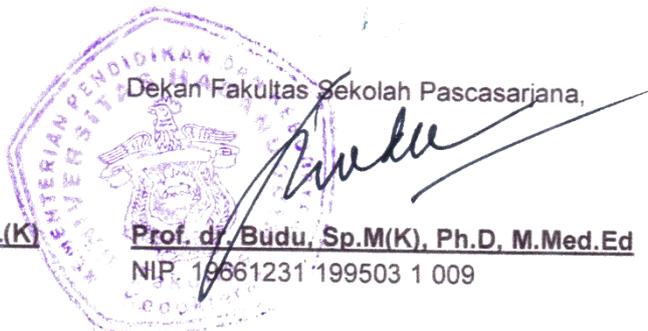
Dr. dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.K.L.(K)
NIP. 19710303 200502 1 005

Ketua Program Studi,



Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.K.L.(K)
NIP. 19620221 198803 2 003

Dekan Fakultas Sekolah Pascasarjana,



Prof. dr. Budu, Sp.M(K), Ph.D, M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rifa Septian
No. Pokok : C103216104
Program Studi : Ilmu Kesehatan THTKL
Jenjang : Spesialis-1

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis saya yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar,



Yang menyatakan

Rifa Septian

PRAKATA

Alhamdulillah Robbil 'Alamin, segala puji bagi Allah Tuhan semesta alam atas segala karunia dan ridho-Nya, sehingga tesis dengan judul "Hubungan Rasio Neutrofil-Limfosit (NLR) dan Rasio Limfosit-Monosit (LMR) Terhadap Respon Terapi Pada Pasien Karsinoma Nasofaring (KNF) Yang Mendapatkan Kemoterapi" ini dapat diselesaikan.

Tesis ini disusun untuk memenuhi salah satu persyaratan memperoleh gelar Spesialis THTKL pada program studi Ilmu Kesehatan THTKL Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Didalam menyelesaikan tesis ini, penulis banyak memperoleh bantuan baik berupa pengajaran, bimbingan, dan arahan dari berbagai pihak. Oleh karena itu penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada yang terhormat para pembimbing: Prof. dr. Abdul Kadir, Ph.D., Sp.T.H.T.K.L.(K), M. Kes, Dr. dr. Muh. Fadjar Perkasa, Sp.T.H.T.K.L.(K), dan Dr. Abdul Salam, SKM, M. Kes. Dimana ditengah-tengah kesibukannya masih tetap meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, petunjuk, dan mendorong semangat penulis untuk menyelesaikan penulisan tesis ini.

Perkenallah juga penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada semua pihak yang terlibat dalam penyelesaian tesis ini, kepada:

1. Rektor Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, MA, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M (K), M. Med.Ed., atas kesempatan menjadi mahasiswa Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
3. Prof. Dr. dr. Eka Savitri, Sp.T.H.T.K.L.(K), sebagai Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan THTKL Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
4. dr. Aminuddin Azis, Sp.T.H.T.K.L.(K), M. Kes dan Dr. dr. Nani Iriani Djufri, Sp.T.H.T.K.L.(K), FICS sebagai penguji tesis, yang telah meluangkan waktunya dan bersedia memberikan saran dan masukan yang sangat penting
5. Ibunda Hj. Inayati Paulinah, BA, yang mendidik dengan penuh rasa kasih sayang dan senantiasa memberikan semangat dan dorongan kepada penulis
6. dr. Adriyanti Adam, dr. Indah Maulidah, dr. Moh Reza Zaenal Abidin, dr. Aksimitayani, dr. Rahmat Hidayat, dr, Joy Firman L. Tobing, dr. Mariska R. Kaurrany, dr. Nanda Mayasari, dan seluruh teman-teman residen Ilmu Kesehatan THTKL, atas masukan serta memberikan doa dan semangat kepada penulis dalam penulisan tesis ini
7. Kepada semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu, yang telah membantu dan berperan dalam penulisan tesis ini

Dengan keterbatasan pengalaman, ilmu maupun pustaka yang ditinjau, penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak kekurangan dan pengembangan lanjut agar benar-benar bermanfaat. Oleh sebab itu, penulis sangat mengharapkan kritik dan saran agar tesis ini lebih sempurna serta sebagai masukan bagi penulis untuk penelitian dan penulisan karya ilmiah di masa yang akan datang. Akhir kata, penulis berharap tesis ini memberikan manfaat bagi kita semua terutama untuk pengembangan ilmu pengetahuan dalam bidang THTKL.

Makassar, Pebruari 2021

Rifa Septian

ABSTRAK

RIFA SEPTIAN. *Hubungan Rasio Neutrofil-Limfosit dan Rasio Limfosit-Monosit terhadap Respon Terapi pada Pasien Karsinoma Nasofaring yang Mendapatkan Kemoterapi* (dibimbing oleh Abdul Kadir dan Moh. Fadjar Perkasa).

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan *rasio neutrofil-limfosit (NLR)* dan *rasio limfosit-monosit (LMR)* terhadap respon terapi pada pasien *karsinoma nasofaring (KNF)* yang mendapatkan kemoterapi.

Penelitian ini merupakan studi kohort dengan pendekatan retrospektif. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*. Sampel sebanyak 85 penderita KNF yang mendapatkan kemoterapi.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara NLR prekemoterapi dengan respon kemoterapi ($p < 0,002$) dan hubungan yang terdapat cukup kuat ($r < 0,328$). Terdapat korelasi yang signifikan antara LMR prekemoterapi dengan respon kemoterapi ($p < 0,003$) dan hubungan yang terdapat cukup kuat ($r < 0,315$). Kemampuan prognostik NLR prekemoterapi sebagai prognostik adalah kuat (AUC 0,886), nilai sensitivitas NLR sebesar 78,6%, dan nilai spesivitas NLR sebesar 91,5%. Kemampuan prognostik LMR prekemoterapi sebagai prognostik adalah sedang (AUC 0,739), nilai sensitifitas LMR sebesar 70,4%, dan nilai spesifisitas NLR sebesar 71,4%. Dengan demikian, nilai NLR dapat dapat dipertimbangkan sebagai prediktor negatif pada pasien KNF yang mendapatkan kemoterapi dan nilai LMR dapat dipertimbangkan sebagai prediktor positif pada pasien KNF yang mendapatkan kemoterapi.

Kata kunci: NLR, LMR, KNF, respon terapi

16/3 2021

ABSTRACT

RIFA SEPTIAN. *The relationship of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and Lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) with therapeutic response In nasopharyngeal cancer (NPC) patient receiving chemotherapy, (supervised by Abdul Kadir and Moh Fadjar Perkasa).*

The purpose of this study is to determine the relationship between NLR and LMR on therapeutic response in NPC patients receiving chemotherapy.

This is a cohort study with a retrospective approach, using consecutive sampling method, with a total of 85 NPC patients who received chemotherapy.

The Results indicate that there is a significant correlation between pre-chemotherapy NLR and chemotherapy response (p 0.002), the relationship is quite strong (r 0.328). There is a significant correlation between pre-chemotherapy LMR and chemotherapy response (p 0.003), the relationship is quite strong (r 0.315). The prognostic ability of pre-chemotherapy NLR as a prognostic is strong (AUC 0.886), the NLR sensitivity value is 78.6% and the NLR specificity value is 91.5%. The prognostic ability of pre-chemotherapy LMR as prognostic is moderate (AUC 0.739), the LMR sensitivity value is 70.4% and the NLR specificity value is 71.4%. It can be said that the NLR value can be considered as a negative predictor in NPC patients receiving chemotherapy and the LMR value can be considered a positive predictor in NPC patients receiving chemotherapy.

Keywords: nlr, lmr, knt, chemotherapy, therapeutic response


17/03/21

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGANTAR	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
DAFTAR SINGKATAN	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Hipotesis Penelitian	5
E. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. KNF	6
B. Neutrofil	27

C. Monosit	30
D. Limfosit	32
E. Hubungan Inflamasi dan Kanker	33
F. Peranan NLR dan LMR Pada Keganasan	37
G. Peranan NLR dan LMR Pada Kemoterapi	40
H. Kerangka Teori	43
I. Kerangka Konsep	44
BAB III METODE PENELITIAN	45
A. Desain Penelitian	45
B. Tempat dan Waktu Penelitian	45
C. Populasi Penelitian	45
D. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	46
E. Perkiraan Besar Sampel	46
F. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	47
G. Ijin Subyek Penelitian	47
H. Metode Pengumpulan Data	47
I. Identifikasi Variabel	48
J. Definisi Operasional	48
K. Pengolahan dan Analisis Data	49
L. Alur Penelitian	51
BAB IV METODE PENELITIAN	52
A. Hasil Penelitian	52
B. Pembahasan	64

C. Keterbatasan Penelitian	71
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	72
A. Kesimpulan	72
B. Saran	73
DAFTAR PUSTAKA	74

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Anatomi faring	6
Gambar 2. Gambaran histologis KNF	16
Gambar 3. Penatalaksanaan KNF	20
Gambar 4. Pedoman modalitas terapi pada KNF	25
Gambar 5. Perkembangan neutrofil pada sumsum tulang	28
Gambar 6. Diagram hematopoiesis	31
Gambar 7. Inflamasi dan hubungannya dengan tumorigenesis	34
Gambar 8. Mekanisme inflamasi pada kanker dan jaringan normal ...	35
Gambar 9. Kriteria tingkat kekuatan korelasi	50
Gambar 10. Interpretasi nilai AUC	50
Gambar 11. Grafik distribusi nilai NLR/ LMR terhadap stadium klinis .	53
Gambar 12. Grafik distribusi nilai NLR/ LMR terhadap tipe histoPA ...	55
Gambar 13. Grafik distribusi nilai NLR/ LMR terhadap respon terapi .	56
Gambar 14. Grafik distribusi nilai NLR/ LMR terhadap jenis kemoterapi.	58
Gambar 15. Kurva ROC untuk nilai NLR	61
Gambar 16. Kurva ROC untuk nilai LMR	63

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Distribusi karakteristik subyek penelitian	52
Tabel 2. Distribusi stadium klinis dan nilai NLR	53
Tabel 3. Distribusi stadium klinis dan nilai LMR	53
Tabel 4. Distribusi jenis histopatologi dan nilai NLR	55
Tabel 5. Distribusi jenis histopatologi dan nilai LMR	55
Tabel 6. Distribusi respon terapi dan nilai NLR	57
Tabel 7. Distribusi respon terapi dan nilai LMR	57
Tabel 8. Distribusi regimen kemoterapi dan nilai NLR	58
Tabel 9. Distribusi regimen kemoterapi dan nilai LMR	59
Tabel 10. Hasil uji korelasi Spearman NLR dan Respon Terapi	60
Tabel 11. Hasil uji korelasi Spearman LMR dan Respon Terapi	60
Tabel 12. Area Under The Curve NLR	62
Tabel 13. Area Under The Curve LMR	63

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Data Dasar Hasil Penelitian	82
Lampiran 2. Rekomendasi Persetujuan Etik	85
Lampiran 3. Dokumentasi Penelitian	86
Lampiran 4. Uji Statistik menggunakan SPSS	88

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Keterangan
5-FU	: 5-Fluorouracil
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AUC	: Area Under the ROC Curve
CD4	: Cluster of Differentiation 4
CFU- GEMMs	: Colony-Forming Units-Granulocyte, Erythrocyte, Monocyte and Megakaryocyte
CMPs	: Common Myeloid Progenitors
CT-Scan	: Computerized Tomography Scan
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
EA	: Early Antigen
EBV	: Epstein-Barr Virus
G-CSF	: Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GM-CSF	: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
GMP	: Granulocyte Monocyte Progenitor
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HSC	: Hematopoietic Stem Cells
IgA	: Immunoglobulin A
KGB	: Kelenjar Getah Bening
LMR	: Lymphocyte-to-monocyte ratio
M-CSF	: Macrophage colony-stimulating factor
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MRI	: Magnetic Resonance Imaging
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
NETs	: Neutrophil Extracellular Traps
NK	: Natural Killer
NLR	: Neutrophil-to-lymphocyte ratio
ROC	: Receiver Operating Characteristic

PET	:	Positron Emission Tomography
SCC	:	Squamous Cell Carcinoma
TNM	:	Tumor Nodes Metastases
VCA	:	Viral Capsid Antibody
VEGF	:	Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	:	World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker atau seringkali disebut juga dengan tumor maligna, karsinoma, dan neoplasma merupakan suatu kelompok penyakit yang dapat mempengaruhi semua bagian dari tubuh. Definisi lain dari kanker adalah pembentukan sel abnormal yang berkembang melebihi batasnya dan dapat menginvasi dan menyebar ke bagian tubuh lainnya dimana disebut juga sebagai metastasis. Metastasis merupakan penyebab utama dari kematian akibat kanker. Kanker menempati urutan kedua sebagai penyebab kematian secara umum dimana menyebabkan 9,6 juta kematian pada tahun 2018. Sekitar 70% kematian akibat kanker terjadi pada populasi negara tertinggal dan negara berkembang (World Health Organization, 2018).

Salah satu kanker yang sering terjadi pada bagian kepala dan leher adalah KNF. KNF adalah suatu penyakit keganasan yang insidensinya tergantung dari variasi geografis dan ras (Salehiniya et al, 2018). Berdasarkan laporan dari Globocan pada tahun 2018 dilaporkan di seluruh dunia kasus baru KNF sebanyak 129.079 kasus, dari jumlah tersebut kematian pasien dilaporkan sebanyak 72.987 kasus. Di kawasan Asia insidensi KNF sebanyak 109.222 kasus, dari jumlah tersebut kematian pasien dilaporkan sebanyak 62.303 kasus. Di Indonesia insidensi KNF

dilaporkan sebanyak 17.992 kasus baru, dari jumlah tersebut disebut jumlah kematian sebanyak 11.204 kasus (Bray et al, 2018; The Global Cancer Observatory, 2019). Di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar Sulawesi Selatan dilaporkan insidensi KNF periode Januari 2015-Juni 2017 sebanyak 352 kasus, jumlah kematian dari kasus tersebut dilaporkan sebanyak 20 kasus (Fadillah, 2017).

Kemoterapi merupakan salah satu pilihan terapi pada pasien dengan KNF. Berdasarkan panduan dari *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) tahun 2018, pasien dengan stadium 2 ke atas dapat diberikan kemoterapi baik sebagai terapi induksi, konkuren, maupun ajuvan. Jenis obat kemoterapi yang disarankan untuk digunakan docetaxel, cisplatin atau carboplatin, 5-FU, dan epirubicin (Pfister et al, 2018; Colevas et al, 2018).

Respons kemoterapi sulit untuk diprediksi. Sampai saat ini belum ada penanda biologis yang dapat memprediksi prognosis dari kemoterapi. Beberapa penanda tumor seperti serologi IgA VCA atau IgA EA hanya dipakai sebagai skrining dan data dasar untuk evaluasi pengobatan. Tetapi, belum didapatkan satu penanda terapi yang lebih baik. Perlu adanya kombinasi 2 bahkan 3 pemeriksaan penanda tersebut untuk mendapatkan nilai diagnostik yang baik (Adham et al, 2017).

Inflamasi dan imunogenesis berperan penting pada progresifitas dan metastasis kanker. Kerusakan DNA oleh mediator inflamasi dan inhibisi apoptosis menyebabkan terjadinya angiogenesis, pertumbuhan sel tumor, imigrasi dan metastasis. Rasio limfosit-monosit dan rasio neutrofil-limfosit,

merupakan indikator dasar pada inflamasi sistemik (Bacanakgil et al, 2018). Komponen ini diperiksa pada pemeriksaan darah lengkap dan prosedur yang cukup terjangkau dan wajib dikerjakan sebelum pasien memulai kemoterapi. Selain itu, pemeriksaan tersebut dapat dilakukan di rumah sakit dengan fasilitas diagnosis yang terbatas.

Peningkatan hitung neutrofil, limfosit, dan monosit pada darah tepi disarankan sebagai faktor prognostik untuk ketahanan pasien yang buruk pada pasien dengan kanker yang menjalani terapi (Bacanakgil et al, 2018). Penelitian Bahremani et al tahun 2019 pada 46 pasien kanker kepala leher menyebutkan bahwa nilai NLR sebelum terapi dapat memprediksi respon untuk kemoterapi pada kanker epitelial kepala dan leher (Bahremani et al, 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Liew dan Zulkiflee tahun 2017 pada 98 pasien KNF dengan kemoradiasi mendapatkan hasil bahwa nilai NLR yang tinggi berhubungan dengan tingginya kemungkinan rekurensi dan perburukan penyakit (Liew & Zulkiflee, 2017). Penelitian oleh Lu et al tahun 2017 pada 140 pasien KNF mendapatkan hasil nilai NLR dan LMR mempunyai manfaat sebagai pelengkap untuk menentukan prognosis (Lu et al, 2017).

Berdasarkan latar belakang tersebut perlu dilakukannya penelitian guna mengetahui hubungan NLR dan LMR terhadap respon terapi pada pasien KNF yang mendapatkan kemoterapi. Penelitian ini sebelumnya juga belum pernah dilakukan di Makassar, sehingga dengan latar belakang tersebut maka penelitian ini perlu untuk dilaksanakan.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang masalah di atas maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian:

Bagaimanakah hubungan NLR dan LMR terhadap respon terapi pada pasien KNF yang mendapatkan kemoterapi?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan hubungan NLR dan LMR terhadap respon terapi pada pasien KNF yang mendapatkan kemoterapi.

2. Tujuan Khusus

- a. Menilai NLR dan LMR pada penderita KNF sebelum kemoterapi
- b. Menilai respon terapi pada penderita KNF setelah kemoterapi lengkap
- c. Melihat hubungan nilai NLR dan LMR kemoterapi terhadap respon terapi pada pasien KNF yang mendapatkan kemoterapi
- d. Menentukan sensitifitas dan spesifisitas NLR dan LMR sebagai prognostik terhadap respon terapi pada pasien KNF yang mendapatkan kemoterapi

D. Hipotesis Penelitian

Hipotesis kerja (H1) adalah terdapat hubungan nilai NLR dan LMR terhadap respon terapi pada pasien KNF yang mendapatkan kemoterapi. Hipotesis kerja (H0) adalah tidak terdapat hubungan nilai NLR dan LMR terhadap respon terapi pada pasien KNF yang mendapatkan kemoterapi.

E. Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai nilai NLR dan LMR pada pasien KNF yang mendapatkan kemoterapi.
2. Memberikan informasi tentang penggunaan nilai NLR dan LMR untuk prognosis pada pasien KNF yang mendapatkan kemoterapi.
3. Data penelitian ini dapat digunakan untuk penelitian selanjutnya dalam penggunaan nilai NLR dan LMR untuk menentukan prognosis pasien KNF yang mendapatkan kemoterapi.

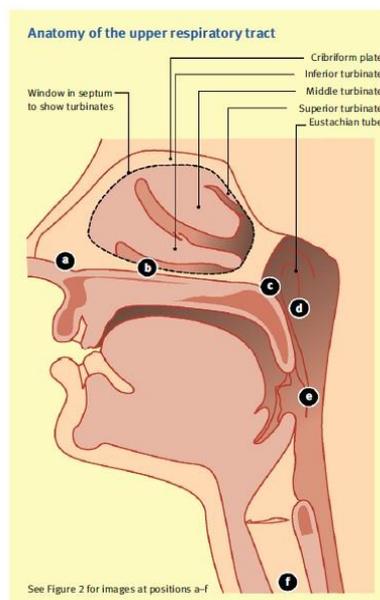
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. KNF

1. Anatomi Nasofaring

Faring merupakan suatu pipa otot bermembran yang membentang dari dasar tengkorak sampai bagian bawah kartilago krikoid, dimana dari batas tersebut akan menjadi esofagus (Gambar 1). Faring tersusun atas sistem otot yang terkoordinasi dimana berfungsi sebagai katup, sehingga memungkinkan aliran udara dan makanan yang baik. Secara terbagi menjadi tiga bagian yaitu nasofaring, orofaring, dan laringofaring (Cheesman & Burdett, 2011; Rad & Mytilinaoios, 2020).



Gambar 1. Anatomi faring (Cheesman & Burdett, 2011).

Dinding faring tersusun atas tiga lapisan jaringan yaitu epitel (lapisan dalam), fascia (lapisan tengah), dan otot (lapisan luar). Lapisan epitel tersusun dari epitel skuamosa berstratifikasi. Terdapat beberapa daerah epitel kolumnar bersilia pada bagian posterior koana. Lapisan fascia tersusun oleh fascia faringo-basilar, dimana lapisan tersebut sangat tebal pada bagian superior yang melekat pada tulang oksipital dan secara progresif berkurang ketebalannya sampai akhirnya hilang pada lokasi setinggi sfingter esofagus superior (krikofaringeus). Lapisan otot tersusun atas otot konstriktor dan elevator. Otot ini bekerja berkordinasi untuk memfasilitasi proses menelan (Cheesman & Burdett, 2011).

Nasofaring adalah bagian paling atas dari faring, sering juga disebut dengan epifaring. Terletak di belakang rongga hidung dan memanjang dari basis kranium menuju palatum mole. Atap nasofaring dibentuk oleh dasar sphenoid dan dasar occiput. Dinding posterior nasofaring dibentuk oleh arkus vertebra atlas yang dilapisi oleh fascia dan otot prevertebral. Dasar nasofaring dibentuk oleh palatum mole pada bagian anterior. Nasofaring berhubungan dengan orofaring melalui rongga yang disebut istmus nasofaring. Dinding anterior nasofaring dibentuk oleh apertura nasal posterior atau seringkali disebut sebagai koana. Pada dinding lateral nasofaring terdapat pembukaan faringeal dari tuba eustachius yang terletak sekitar 1,25 cm dibelakang bagian posterior dari konka inferior. Bagian ini dibatasi oleh suatu elevasi yang

disebut torus tubarius dimana berkembang dari kartilago tuba. Dibagian belakang dari elevasi tuba terdapat suatu cekungan yang disebut sebagai fossa rosenmuller yang merupakan tempat berkembangnya KNF (Dhingra et al, 2014).

Pada daerah nasofaring cairan limfa bergerak dengan arah medial dan lateral. Pergerakan medial bermuara menuju nodus limfatikus retrofaringeal media (*the echelon lymph node*) dan secara lateral bermuara menuju nodus limfatikus retrofaringeal lateral, dan juga melalui nodus limfatikus konstriktor superior menuju nodus limfatikus servikalis profunda dan nodus limfatikus pada segitiga posterior (Sethi et al, 2020).

Bagian dari os sphenoid yaitu dorsum sellae memisahkan nasofaring dari sinus sphenoid, yang merupakan bagian medial dari sinus cavernosus dimana menjadi tempat dari arteri karotis interna, nervus oftalmikus, dan nervus maksillaris. Nervus maksillaris bersama dengan nervus glossofaringeus mempersarafi daerah nasofaring. Nervus glossofaringeus bersama dengan nervus vagus membentuk pleksus faringeal memberikan suplai seluruh serabut otot yang berada pada nasofaring (Sethi et al, 2020).

2. Epidemiologi

Berdasarkan Globocan tahun 2018 terdapat sekitar terdapat 129.079 kasus baru KNF di seluruh dunia, dengan jumlah kematian

sebanyak 72.987 dari jumlah tersebut. Seluruh kasus baru KNF tersebar di seluruh dunia dengan insidensi paling banyak terdapat di daerah Asia Timur yaitu sebanyak 64.304 kasus baru. Untuk daerah Asia Tenggara kasus baru KNF sebanyak 34.681 kasus. Di Indonesia KNF menempati urutan kelima kanker terbanyak yaitu sebesar 17.992 kasus baru, dari jumlah tersebut didapatkan angka kematian akibat KNF sebanyak 11.204 kasus (Bray et al, 2018; The Global Cancer Observatory, 2019). Di RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar berdasarkan penelitian oleh Fadillah pada tahun 2017, didapatkan insidensi KNF dari tahun 2015-2017 adalah sebanyak 352 kasus. Dari jumlah tersebut didapatkan kematian akibat KNF adalah sebanyak 20 kasus (Fadillah, 2017).

KNF lebih banyak terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Perbedaan antara laki-laki dan perempuan ini dikarenakan perbedaan kebiasaan dan pola hidup atau juga kecenderungan biologis. Insidensi KNF meningkat seiring dengan peningkatan usia, kasus terbanyak terjadi pada usia 50-59 tahun dan kemudian menurun. Hal ini terjadi karena fakta bahwa terdapat paparan agen karsinogenik pada dekade awal kehidupan. KNF kemudian membutuhkan beberapa tahun untuk berkembang menjadi sel maligna dan gejala klinis muncul. Selanjutnya paparan terhadap karsinogen pada awal kehidupan dapat memberikan pengaruh yang signifikan terjadinya kanker. Insidensi yang tinggi pada masyarakat yang berasal dari China bagian selatan bersifat menetap bahkan setelah mereka bermigrasi ke daerah non endemis. Tetapi

pengurangan insidensi telah ditemukan pada generasi kedua keturunan masyarakat tersebut. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat kombinasi faktor genetik, etnis, dan lingkungan yang berhubungan dengan patogenesis KNF (Chen et al, 2019; Salehiniya et al, 2018).

3. Etiologi

Studi epidemiologi memperlihatkan adanya peranan utama dari etnisitas dan distribusi geografis pada KNF. Terdapat kecenderungan peningkatan insidensi KNF pada populasi di Hong Kong, Taiwan, dan Singapura yang diduga karena pengaruh faktor lingkungan dan pola makanan. Infeksi virus Epstein-Barr (EBV) pada kasus KNF diduga juga ikut berperan pada patogenesis penyakitnya. Infeksi EBV bersama dengan faktor genetik dan lingkungan dipertimbangkan sebagai tiga etiologi utama KNF (Tsao et al, 2014; Salehiniya et al, 2018).

Faktor etnisitas sebagai etiologi dari KNF memberikan kontribusi yang penting sebagai kerentanan genetik dalam patogenesis KNF. Berdasarkan studi yang membandingkan insidensi KNF pada daerah China Selatan dan populasi di negara barat, didapatkan insidensi yang lebih tinggi pada populasi di daerah China Selatan sebanyak 20-50 kali lipat. Pada penelitian tersebut didapatkan juga dugaan pada populasi China Selatan yang bermigrasi ke daerah barat seperti Amerika Serikat tetap memiliki resiko tinggi untuk menderita KNF dibandingkan dengan populasi masyarakat setempat. Berbagai faktor resiko lingkungan yang

sama juga menjadi salah satu faktor genetik KNF. Kerentanan genetik untuk KNF telah diteliti pada populasi dengan resiko tinggi dan diduga berhubungan erat dengan gen *human leukocyte antigen* (HLA) kelas 1 pada lokus *major histocompatibility complex* (MHC) di kromosom 6p21 (Tsao et al, 2014; Salehiniya et al, 2018).

Sejumlah agen diduga berhubungan dengan peningkatan resiko KNF. Telah dilaporkan pada studi sebelumnya bahwa konsumsi ikan asin, terutama selama masa anak-anak berkorelasi dengan peningkatan resiko KNF di populasi endemik. Jenis makanan lain yang diawetkan dan diasinkan termasuk terasi dan sayuran yang telah difermentasikan juga diduga sebagai faktor resiko pada KNF di daerah China. Kandungan nitrosamine pada beberapa jenis makanan tradisional daerah China Selatan diduga berperan sebagai agen karsinogenesis dalam perkembangan KNF. Metabolit aktif karsinogenik pada nitrosamine dapat menginduksi kerusakan DNA dan menyebabkan inflamasi kronis pada mukosa nasofaring pada individu yang rentan secara genetik (Tsao et al, 2014; Salehiniya et al, 2018).

Penelitian terkait gen pada KNF berfokus pada gen antigen leukosit manusia. Pada orang alel HLA yang lemah dengan kehadiran EBV, antigen tersebut cenderung meningkatkan resiko terjadinya KNF. Sebaliknya pada orang dengan alel HLA kuat dengan kehadiran EBV, maka resiko terjadinya KNF lebih rendah. Pada suatu meta analisis pada populasi di China Selatan, didapatkan bukti dari keterkaitan antara

KNF dengan peningkatan resiko pada HLA-A2, B14, B46 dan sebaliknya penurunan resiko pada HLA-A11, B13, dan B22 (Salehiniya et al, 2018).

Konsumsi sayuran dan buah-buahan segar yang adekuat berhubungan dengan pengurangan resiko KNF sebesar 30-50%. Sebaliknya kekurangan sayuran dan buah-buahan meningkatkan resiko untuk berkembangnya KNF. Hasil dari suatu penelitian meta analisis memperlihatkan bahwa konsumsi sayuran yang tinggi berhubungan dengan pengurangan resiko KNF sebanyak 36% (Salehiniya et al, 2018).

Beberapa penelitian memperlihatkan resiko berkembangnya KNF pada orang dengan rinitis kronis, sinusitis, polip nasal, atau infeksi telinga sebanyak hampir dua kali lipat jika dibandingkan dengan orang tanpa penyakit-penyakit tersebut. Hasil penelitian ini mengindikasikan bahwa inflamasi dan infeksi saluran nafas dapat membuat mukosa nasofaring menjadi rentan terhadap KNF. Sebagai tambahan disebutkan bahwa beberapa bakteri dapat mengurangi konversi nitrat menjadi nitrit, dimana selanjutnya dapat membentuk senyawa karsinogenik N-nitroso yang ikut berperan dalam terjadinya KNF (Salehiniya et al, 2018).

Penggunaan alkohol dan rokok juga berhubungan dengan KNF melalui berbagai cara. Beberapa penelitian membuktikan bahwa terdapat hubungan antara konsumsi alkohol dan rokok terhadap resiko terjadinya KNF. Hasil dari penelitian meta analisis menunjukkan bahwa

konsumsi alkohol dan rokok dalam jumlah yang banyak berhubungan dengan peningkatan secara signifikan resiko terjadinya KNF (Salehininya et al, 2018).

Paparan terhadap serbuk kayu diketahui juga berperan sebagai faktor resiko untuk KNF. Hasil dari suatu penelitian yang dilakukan pada 29.000 orang pekerja pabrik pengolahan kayu di Inggris dan Amerika Serikat memperlihatkan adanya hubungan antara paparan serbuk kayu dan peningkatan resiko KNF. Penelitian lain juga menyebutkan bahwa paparan terhadap formaldehid yang digunakan sebagai pengawet dalam industri pengolahan kayu meningkatkan resiko untuk terjadinya KNF. Paparan terhadap senyawa kimia lain seperti uap dan asap kimiawi, produk pembakaran, debu kapas, atau larutan seperti asam fenoksi dan klorofenol, dapat menyebabkan peningkatan resiko KNF (Salehininya et al, 2018).

Di antara populasi yang beresiko untuk KNF, termasuk China Selatan, Asia Tenggara, dan Arab pada Afrika Utara, kelompok sosioekonomi rendah memiliki resiko yang lebih tinggi untuk KNF dibandingkan kelompok sosioekonomi menengah ke atas. Konsumsi dari makanan yang telah disimpan lama diketahui merupakan salah satu faktor resiko penting untuk terjadinya KNF. Konsumsi makan jenis ini banyak dilakukan pada kelompok sosioekonomi rendah, dikarenakan harganya yang lebih murah jika dibandingkan makanan yang segar (Salehininya et al, 2018).

4. Gejala Klinis

Pasien KNF mempunyai satu atau lebih dari empat gejala. Gejalanya tergantung dari lokasi tumor primer, infiltrasi ke sekitar nasofaring atau metastasis ke kelenjar getah bening (KGB) leher. Massa tumor di nasofaring dapat mengakibatkan obstruksi hidung dan produksi sekret. Pada tumor dengan ukuran yang kecil, obstruksi hidung terjadi unilateral dan tumor akan membesar dan obstruksi menjadi bilateral. Ketika tumor mengalami ulserasi dapat terjadi epistaksis. Epistaksis biasanya ringan dan bercampur dengan discharge sebagai post nasal drip terutama pagi hari (Tabuchi et al, 2011; Kolegium Ilmu Kesehatan THTKL, 2015).

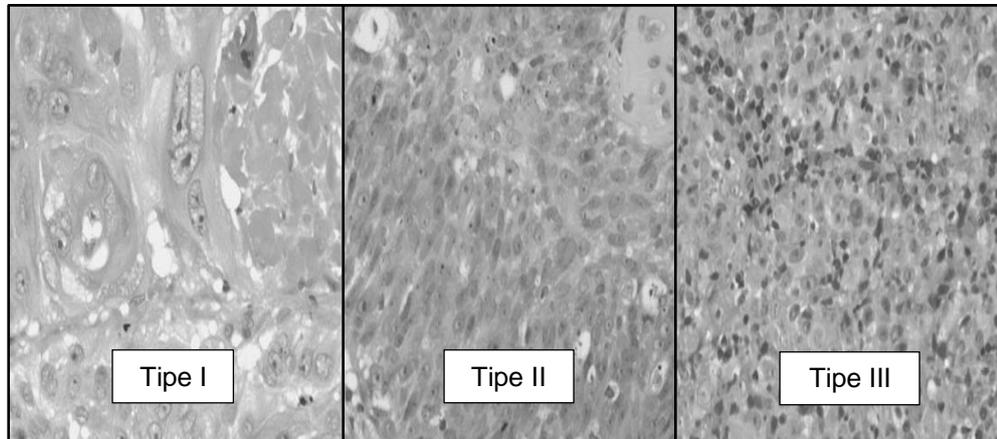
Tumor sebagian besar di nasofaring, dengan atau tanpa perluasan ke postero lateral ke rongga paranasofaringea, dan ini biasanya menyebabkan disfungsi tuba eustachius. Hal ini dapat menyebabkan cairan terkumpul di kavum timpani sehingga pasien dapat mengeluh konduktif hearing loss unilateral, otitis media dan gejala otologi lainnya (misalnya otalgia dan tinnitus). Infiltrasi tumor ke superior skull base akan menyebabkan pasien sakit kepala, infiltrasi tumor ke sinus kavernosus dan ventrikel lateralis, ventrikel ketiga dan ventrikel keempat, juga nervus VI maka akan terjadi diplopia. Apabila tumor tumbuh ke arah foramen ovale, nervus V dapat terkena dan mengakibatkan facial pain dan gangguan anestetik (Tabuchi et al, 2011; Kolegium Ilmu Kesehatan THTKL, 2015).

KNF mempunyai kecenderungan yang tinggi untuk metastasis ke KGB leher, dengan gejala yang umum adalah massa yang tidak nyeri tekan, sering terdapat di leher bagian atas, massa di KGB leher dapat unilateral atau bilateral. Gejala yang berhubungan dengan metastasis jauh pada KNF jarang terjadi. Metastasis ke vertebra, liver dan paru merupakan tempat metastasis yang dijumpai. Tidak khasnya gejala di hidung dan pendengaran, pembesaran KGB leher yang tidak disertai rasa nyeri menyebabkan pasien KNF terdiagnosis pada stadium lanjut (Tabuchi et al, 2011; Kolegium Ilmu Kesehatan THTKL, 2015).

5. Diagnosis

Penegakan diagnosis dilakukan dengan pemeriksaan fisik dari gejala KNF seperti adanya pembesaran KGB leher, cairan di kavum timpani, dan keterlibatan nervus kranialis. Pemeriksaan secara langsung dengan kaca ke arah belakang hidung, meskipun terdapat variasi anatomis pada beberapa pasien. Pemeriksaan lain adalah dengan pemeriksaan antibodi EBV, pemeriksaan radiologis (CT scan/ MRI) serta endoskopi untuk evaluasi dan biopsi (Simo et al, 2016; Wu et al, 2018).

6. Histopatologi



Gambar 2. Gambaran histologis KNF (Kolegium Ilmu Kesehatan
THTKL, 2015).

Epitel sel malignansi pada KNF adalah khas berupa sel polygonal yang besar dengan sinsitial. Nukleusnya berbentuk oval dengan sedikit kromatin dan nukleolus yang jelas. Sel ini sering bersama dengan sel limfoit di nasofaring, yang disebut limfoepitelioma. Klasifikasi histologis KNF oleh WHO dibagi dalam 3 kategori. Tipe I (Gambar 2) yaitu keratinasi SCC dengan interseluler bridge, mirip yang ditemukan pada saluran pencernaan bagian atas. Tipe II (Gambar 2) yaitu non keratinisasi epidermoid karsinoma, terdapat gambaran maturasi tetapi tanpa differensiasi sel skuamous yang pasti. Tipe III (Gambar 2) yaitu karsinoma undifferentiated atau differensiasi buruk. Sel mempunyai

batas sel yang tidak jelas dan nukleus yang hiperkromatik (Shah et al, 2012).

7. Stadium Kanker

Stadium dapat didefinisikan sebagai ukuran dalam melakukan penatalaksanaan pada kanker pasien. Stadium ditentukan berdasarkan informasi dari tumor (T), nodul limfatikus regional (N), dan metastasis (M) dan dengan cara mengelompokkan kasus dengan prognosis yang sama. Untuk pembagian TNM pada KNF menggunakan kriteria American Joint Committee on Cancer (AJCC) (American Joint Committee of Cancer, 2018; Stevenson et al, 2018).

Kriteria tumor primer (T) (American Joint Committee of Cancer, 2018; Stevenson et al, 2018):

TX : Tumor primer tidak dapat dinilai

T0 : Tidak teridentifikasi adanya tumor

Tis: Tumor in situ

T1 : Tumor terbatas di nasofaring, atau meluas ke orofaring dan/ atau rongga hidung tanpa keterlibatan parafaringeal

T2 : Tumor dengan perluasan ke rongga parafaringeal, dan/ atau terdapat keterlibatan jaringan lunak (m. pterygoid media, m. pterygoid lateral dan m. prevertebral)

T3 : Tumor dengan infiltrasi pada struktur tulang pada dasar tengkorak, vertebra cervicalis, struktur pterygoid, dan/ atau sinus paranasalis

T4 : Tumor dengan infiltrasi intrakranial, keterlibatan nervus kranialis, hipofaring, orbita, glandula parotis, dan/ atau infiltrasi ekstensif jaringan lunak diantara permukaan lateral m. pterygoid lateral

Kriteria nodus limfatikus regional (N) (American Joint Committee of Cancer, 2018; Stevenson et al, 2018):

NX: Nodus limfatikus regional tidak dapat dinilai

N0: Tidak ada metastasis pada nodus limfatikus regional

N1: Metastasis unilateral pada nodus limfatikus cervical dan/ atau metastasis unilateral atau bilateral pada nodus limfatikus retrofaringeal, dengan ukuran terbesar < 6 cm, di atas batas kaudal dari kartilago krikoid

N2: Metastasis bilateral pada nodus limfatikus cervicalis, dengan dimensi terbesar < 6 cm, di atas batas kaudal kartilago krikoid

N3: Metastasis unilateral atau bilateral pada nodus limfatikus bilateral, dengan dimensi terbesar > 6 cm, dan/ atau ekstensi di bawah batas kaudal kartilago krikoid

Kriteria metastasis jauh (M) (American Joint Committee of Cancer, 2018):

M0: Tidak ada metastasis jauh

M1: Terdapat metastasis jauh

Berdasarkan TNM tersebut di atas, stadium penyakit dapat ditentukan sebagai berikut (American Joint Committee of Cancer, 2018; Stevenson et al, 2018):

Stadium 0	:	Tis	N0	M0
Stadium I	:	T1	N0	M0
Stadium II	:	T0, T1	N1	M0
		T2	N0	M0
		T2	N1	M0
Stadium III	:	T0, T1	N2	M0
		T2	N2	M0
		T3	N0	M0
		T3	N1	M0
Stadium IVA	:	T3	N2	M0
		T4	N0	M0
		T4	N1	M0
		T4	N2	M0
Stadium IVB	:	Setiap T	N3	M0
		Setiap T	Setiap N	M1

8. Penatalaksanaan

Penatalaksanaan KNF dilakukan berdasarkan panduan dari *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* tahun 2018 yang menggolongkan penatalaksanaan berdasarkan dengan stadium klinis.

Penatalaksanaan dilakukan terhadap tumor primer maupun lesi yang ada di leher (Gambar 3) (Pfister et al, 2018).

Stadium Klinis	Penatalaksanaan Pada Tumor Primer dan Leher
T1, N0, M0	Radioterapi definitif pada nasofaring dan radioterapi elektif pada leher Kemoradioterapi konkuren diikuti dengan kemoterapi ajuvan
T1, N1-3; T2-T4, semua N	Kemoterapi induksi diikuti dengan kemoradioterapi Kemoradioterapi konkuren tanpa diikuti oleh kemoterapi ajuvan Kemoterapi kombinasi Platinum-based Kemoradioterapi konkuren
Semua T, Semua N, M1	Dilanjutkan dengan radioterapi primer pada leher atau kemoradioterapi sesuai dengan indikasi klinis

Gambar 3. Penalataksaan KNF (Pfister et al, 2018).

Radioterapi

Karena lokasi nasofaring yang tersembunyi, dikelilingi struktur organ penting dan sifatnya yang infiltratif, maka operasi untuk reseksi tumor masih terus dalam penelitian. KNF mempunyai sifat radiosensitif, sehingga radioterapi merupakan terapi utama. Radioterapi meskipun efektif tetapi juga mempunyai komplikasi, sebab KNF terletak di bawah skull base dan dikelilingi jaringan otak, saraf spinal, jalur pituitary-hypothalamus, lobus temporalis, mata, telinga tengah dan telinga dalam dan glandula parotis. Organ-organ ini harus dipertimbangkan dalam

pemberian dosis radioterapi untuk tumornya. Sebab KNF cenderung bersifat infiltratif dan menyebar ke organ sekitarnya, sehingga sulit untuk mencegah pemberian radioterapi ke tumor primer tanpa mengenai organ disekitarnya. Walaupun dileher tidak ada pembesaran KGB, leher biasanya tetap mendapat radiasi, sehingga kontrol loko regional yang baik dapat dicapai, sebab apabila terjadi kekambuhan loko regional akan meningkatkan resiko terjadinya metastasis jauh (Kolegium Ilmu Kesehatan THTKL, 2015).

KNF stadium T1N0M0 dapat ditatalaksana hanya dengan menggunakan radiasi eksterna. Angka keberhasilan terapi KNF stadium awal tersebut dengan radioterapi saja di atas 90% dalam 5 tahun. Untuk KNF stadium T2-4 dengan N0-3 dan M0, tata laksana standar adalah radioterapi yang dikombinasikan dengan kemoterapi yang berperan sebagai radiosensitizer. Angka keberhasilan kombinasi tersebut berkisar dari 60-80% dalam 3-5 tahun (Farhat et al, 2020).

Kemoterapi

Berdasarkan The American Joint Committee on Cancer (AJCC), sekitar 30-40% kanker kepala dan leher stadium I/ II biasanya diobati dengan single modality, yaitu dengan radioterapi atau dengan tindakan operasi; keduanya secara sendiri-sendiri dapat memberikan hasil yang sama. Meskipun pengobatan dengan *single modality* direkomendasikan pada pasien dengan stadium awal, menurut AJCC sekitar 60% kanker

kepala leher dan leher stadium lanjut (III dan IV) perlu ditangani dengan multi-modality. Tujuan penggunaan kemoterapi dengan multi-modality adalah meningkatkan *cure rate* pada pasien yang tidak dapat ditangani dengan tindakan operasi. Terdapat beberapa agen kemoterapi yang telah menunjukkan aktivitas sebagai agen tunggal dalam terapi kanker sel skuamosa yang telah bermetastasis pada kanker kepala dan leher. Agen kemoterapi jenis platinum (sisplatin dan karboplatin) direkomendasikan menjadi pengobatan lini pertama pada kanker kepala leher yang bersifat rekuren, metastasis, dan inoperable (Farhat et al, 2020).

Menurut asal obat, struktur kimia, dan mekanisme kerjanya, obat anti tumor dapat dibagi menjadi 5 golongan, diantaranya sebagai berikut (Farhat et al, 2020):

1. Alkilator

Obat alkilator memiliki gugus alkilator yang aktif; dalam kondisi fisiologis dapat membentuk gugus elektrofilik dari ion positif karbon untuk menyerang lokus kaya elektron pada makromolekul biologis. Efek sitotoksik zat alkilator terutama mencapai melalui pembentukan ikatan silang secara langsung dengan N7 radikal basa guanin atau N3 adenin pada molekul DNA atau pembentukan ikatan silang antara molekul DNA dan protein hingga struktur sel rusak dan mati. Obat-obatan yang termasuk golongan alkilator antara lain: mostar nitrogen

(HN), siklofosfamid (CTX), ifosfamid (IFO), klorambusil (CB1348), dan melfalan

2. Antimetabolit

Obat golongan ini terutama mengusik metabolisme asam nukleat dengan mempengaruhi sintesis DNA, RNA, dan makromolekul protein. Obat-obatan yang termasuk golongan antimetabolit antara lain: metotrexat (MTX), 5-fluorourasil (5-FU), hidroksiurea (HU), sitarabin (Ara-C), siklositidin (Cycle-C), dan difluorodeoksisisitidin (gemsitabin).

3. Golongan Antibiotik

Obat golongan ini menyusup masuk ke pasangan basa didekat rantai ganda DNA, yang menyebabkan terpisahnya kedua rantai DNA, yang menyebabkan terpisahnya kedua rantai DNA sehingga transkripsi DNA dan produksi mRNA. Obat-obatan yang termasuk golongan ini antara lain: aktinomisin D (Act-D), daunorubisin, adriamisin (ADR), epirubisin, pitarubisin (THP), idarubisin, dan mitoksantron (novantron).

4. Inhibitor Protein Mikrotubuli

Obat golongan ini bekerja dengan menyerang target pada mikrotubuli dan mengganggu fungsi mitosis spindle. Perubahan minor pada dinamika mikrotubuli mengganggu *check point spindle*, yang menghambat progresivitas siklus sel saat mitosis sehingga menyebabkan kematian sel. Inhibitor protein mikrotubuli dibagi

menjadi 2 yaitu microtubule destabilizing agents dan microtubule stabilizing agent. Microtubule destabilizing agent menghambat polimerasi mikrotubuli pada konsentrasi tinggi, contohnya vinca alkaloid, crytophycin, halichondrin, dan kolkisin. Microtubule stabilizing agent menstimulasi polimerasi mikrotubuli. Yang termasuk golongan ini adalah paklitaksel, dozetaksel, epotilon, dan diskodermolid.

5. Inhibitor Topoisomerase

Obat golongan ini bekerja dengan mempengaruhi kerja enzim topoisomerase (topoisomerasi I dan II), mengontrol perubahan struktur DNA dengan mengatalisasi pemecahan dan penggabungan kembali rantai fosfodiester DNA selama siklus sel normal. Yang termasuk golongan ini antara lain irinotecan dan topotecan.

Pedoman modalitas terapi pada KNF berdasarkan panduan penatalaksanaan KNF Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada gambar 4 (Adham et al, 2017). Kombinasi kemoradiasi sebagai radiosensitizer terutama diberikan pada pasien dengan T2-T4 dan N1-N3. Dalam penggunaan kemoterapi sebagai radiosensitizer, diberikan preparat berbasis platinum 30-40 mg/m² sebanyak 6 kali, setiap minggu sekali 2,5-3 jam sebelum dilakukannya radiasi. Kemoterapi kombinasi/ dosis penuh dapat diberikan pada N3 > 6 cm sebagai neo-adjuvan dan adjuvan setiap 3 minggu sekali, dan dapat juga diberikan pada kasus rekuren/ metastatik (Pfister et al, 2018).

Tingkatan Stadium	Stadium	Terapi	Rekomendasi
Stadium dini	Stadium I (T1N0M0)	Radiasi saja	Rekomendasi II, A
Stadium intermediat	Stadium II (T1-2, N1-2, M0)	Kemoterapi rekuren	I, B
Stadium lokal lanjut	Stadium III, IVA, IVB (T3-4, N0-3, M0)	Kemoradiasi konkuren ± kemoterapi adjuvan	I, A
Perencanaan terapi radiasi problematik (tumor yang berbatasan dengan organ at risk, misalnya kiasma optikum)	Stadium IVA, IVB (T4 atau N3)	Kemoterapi induksi, diikuti dengan kemoradiasi konkuren	II, B

Gambar 4. Pedoman modalitas terapi pada KNF (Adham et al, 2017).

Terapi sistemik pada KNF adalah dengan kemoradiasi yang dilanjutkan dengan kemoterapi adjuvan, yaitu sisplatin + radioterapi, diikuti dengan sisplatin/ 5-FU atau karboplatin/ 5-FU. Dosis preparat berbasis platinum adalah 30-40 mg/m² sebanyak 6 kali, seminggu sekali. Pada kasus rekuren/ metastatik dapat dilakukan dengan terapi kombinasi (sisplatin atau karboplatin + dosetaksel atau paklitaksel, sisplatin/ 5-FU, karboplatin, sisplatin/ gemitabin, gemitabin, dan golongan taksan + platinum + 5-FU dan terapi unggul) serta terapi tunggal (sisplatin, karboplatin, paklitaksel, dosetaksel, 5-FU, metotreksat, dan gemitabin, dan kapesitabin) (Adham et al, 2017; Pfiser et al, 2018).

Respon Terapi

Untuk menilai respon objektif atau progresifitas suatu penyakit kanker, sangat penting dilakukan estimasi keseluruhan komponen kanker seperti ukuran tumor, nodus limfatikus, dan adanya metastasis. Hanya pasien dengan penyakit terukur yang dapat dinilai respon terapinya. Pada KNF yang termasuk dalam tumor solid, respon terapi dapat diukur menggunakan beberapa kriteria antara lain RECIST (*Respon Evaluation Criterion in Solid Tumours*). Beberapa hal yang dinilai pada recist antara lain lesi yang dapat diukur serta jumlah lesi yang dapat dinilai. Kriteria recist telah diadopsi secara luas pada institusi akademik, kelompok penelitian, dan industri dimana sasara utamanya adalah respon objektif atau progresifitas penyakit kanker (Eisenhauer et al, 2009; Chen et al, 2017).

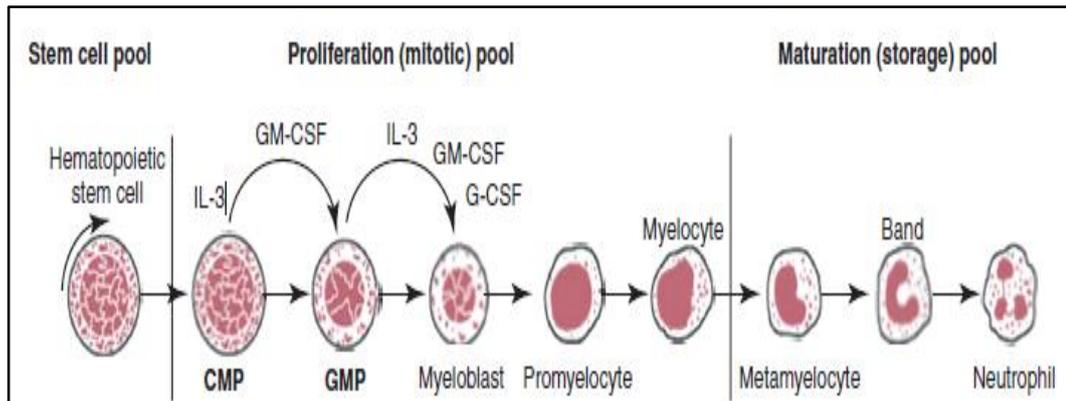
Definisi dari kriteria yang digunakan untuk menentukan respon tumor secara objektif pada lesi target antara lain (Eisenheuer et al, 2009):

1. *Complete Response (CR)*: Hilangnya seluruh lesi target. Setiap nodus limfatikus yang patologis harus mengalami reduksi < 10 mm
2. *Partial Response (PR)*: Setidaknya terdapat pengurangan sebanyak 30% pada jumlah diameter dari lesi target dari jumlah diameter sebelum dilakukan terapi

3. *Progressive Disease* (PD): Setidaknya terdapat peningkatan sebesar 20% pada jumlah diameter lesi target, dari jumlah diameter sebelum dilakukan terapi.
4. *Stable Disease* (SD): Tidak memenuhi kualifikasi baik untuk PR maupun PD.

B. Neutrofil

Perkembangan neutrofil terjadi pada sumsum tulang. Neutrofil bersama-sama dengan eosinofil dan basofil berkembang dari granulocyte monocyte progenitor (GMP). Sitokin utama yang berperan untuk produksi neutrofil adalah granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). Terdapat tiga tahap perkembangan neutrofil pada sumsum tulang (Gambar 5), yaitu tahap sel stem, tahap proliferasi, dan tahap maturasi. Pada tahap sel stem, neutrofil berawal dari bentuk sel stem hematopoetik yang memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi. Pada tahap maturasi terdiri dari sel yang membelah diri antara lain common myeloid progenitors (CMPs), yang juga dikenal sebagai colony-forming units-granulocyte, erythrocyte, monocyte and megakaryocyte (CFU-GEMMs), granulocyte-monocyte progenitors (GMPs), mieloblas, promielosit dan mielosit. Tahap ketiga sumsum tulang adalah maturasi (penyimpanan) terdiri dari sel yang sedang berada pada tahap maturasi yang membentuk cadangan sumsum tulang dan siap untuk dilepaskan ke dalam peredaran darah seperti metamielosit dan neutrofil (Keohane et al, 2020).



Gambar 5. Perkembangan neutrofil pada sumsum tulang (Keohane et al, 2020).

Kinetika neutrofil melibatkan pergerakan neurofil dan prekursor neutrofil diantara beberapa tahap pada sumsum tulang, jaringan darah, dan jaringan. Produksi neutrofil telah dikalkulasi sekitar $0,9-1,0 \times 10^9$ sel/kg per hari. Tahap proliferasi mengandung sekitar $2,1 \times 10^9$ sel/kg per hari, sedangkan tahap maturasi terdiri dari $5,6 \times 10^9$ sel/kg per hari. Waktu transit dari Hemopoetic Stem Cells (HSC) menjadi mieloblast belum bisa diukur. Waktu transit dari mieloblas melalui mielosit diestimasi sekitar 6 hari, dan waktu transit melalui tahap maturasi diperkirakan sekitar 4-6 hari. Pelepasan granulosit dari sumsum tulang distimulasi oleh G-CSF. Saat berada di tahap darah perifer neutrofil dibagi secara acak menjadi tahap neutrofil tepi. Neutrofil pada tahap neutrofil tepi terlokalisasi pada dinding kapiler pada jaringan seperti hati, limpa, dan paru. Waktu paru neutrofil pada darah diperkirakan sekitar 7 jam. Saat neutrofil berada pada jaringan,

waktu paruhnya bervariasi tergantung pada respon terhadap agen infeksi atau inflamasi. Pada keadaan dimana tidak terdapat agen infeksi atau inflamasi, waktu paruh neutrofil sekitar 1 jam (Keohane et al, 2020).

Fungsi utama dari neutrofil adalah fagositosis dan destruksi dari material mikroorganisme asing. Proses yang terjadi antara lain pencarian (kemotaksis, motilitas, dan diapedesis) dan destruksi (fagositosis dan pencernaan). Respon awal neutrofil adalah beredar sepanjang sel endotelial dari pembuluh darah. Peredaran ini meliputi kontak sementara diantara selektin neutrofil dan molekul adesif pada permukaan sel endotelial (selektin P dan E). Aktivasi proses ini difasilitasi oleh kemokin. Neutrofil kemudian bermigrasi ke arah dimana terdapat konsentrasi agen kemotaktik terbesar. Saat berada di lokasi infeksi atau inflamasi, neutrofil memulai proses fagositosis. Neutrofil menggunakan sejumlah besar reseptor permukaan untuk secara langsung mengenali patogen, melakukan proses sel apoptosis, atau pengenalan partikel yang melekat pada benda asing seperti antibodi atau komponen komplemen. Kombinasi dari pembentuk radikal bebas oksigen reaktif dan mekanisme dependen non oksigen secara umum menghancurkan kebanyakan patogen (Keohane et al, 2020).

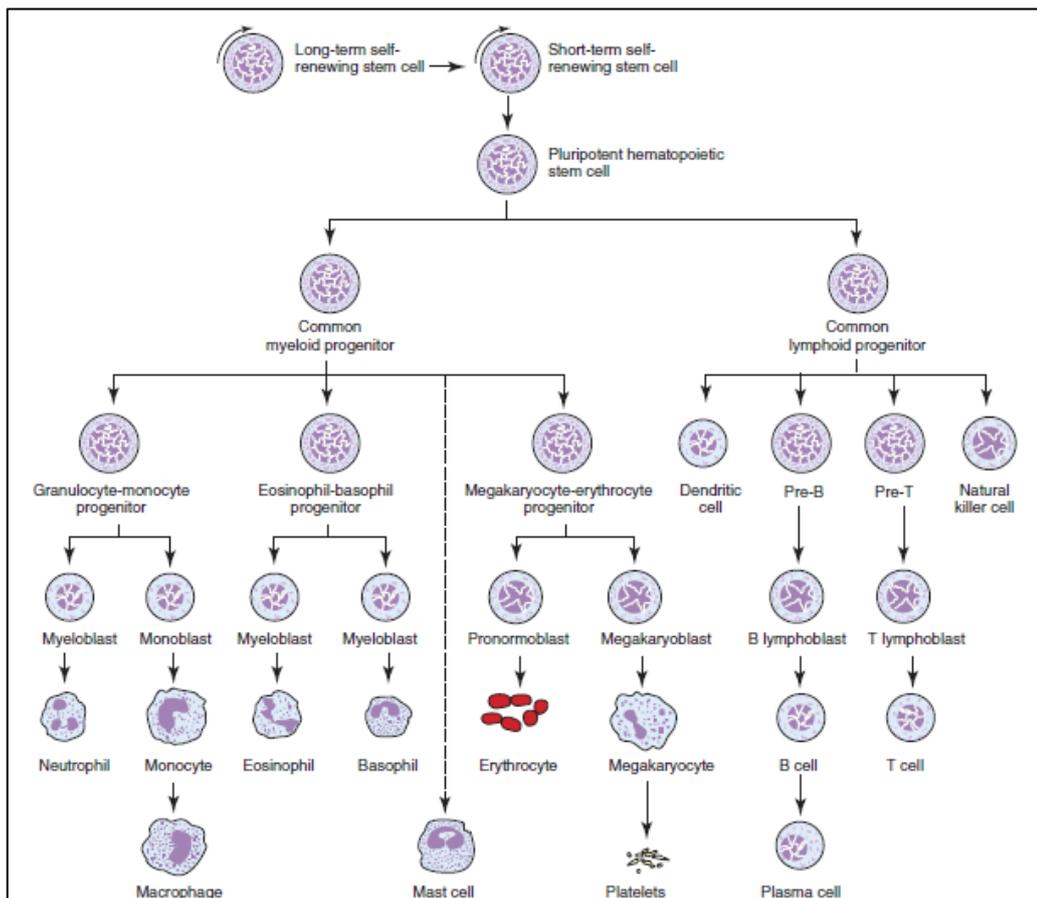
Fungsi kedua dari neutrofil adalah menghasilkan perangkap ekstraseluler neutrofil (NETs). NETs adalah struktur ekstraseluler yang dipercaya mewakili rantai nukleosom dari DNA. Struktur ini memiliki enzim dari granula neutrofil yang melekat dan memiliki kemampuan untuk menangkap dan membunuh bakteri gram positif dan negatif sebagaimana

juga jamur. NETs dibentuk pada saat neutrofil mati karena aktivitas antibakterial. Fungsi terakhir dari neutrofil adalah fungsi sekretorinya. Neutrofil merupakan sumber dari pengikat protein transkobalamin I atau R, yang penting untuk absorpsi secara utuh vitamin B12. Sebagai tambahan juga neutrofil merupakan sumber dari beberapa sitokin (Keohane et al, 2020).

C. Monosit

Perkembangan monosit serupa dengan perkembangan neutrofil karena kedua tipe sel ini merupakan turunan dari GMP (Gambar 6). *Macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF) merupakan sitokin utama yang bertanggung jawab untuk pertumbuhan dan diferensiasi dari monosit. Stadium morfologi dari perkembangan monosit terdiri dari monoblas, promonosit, dan monosit. Fase promonosit terdiri dari sekitar 6×10^8 sel/kg, dan mereka memproduksi 7×10^6 per jam. Tidak terdapat fase penyimpanan dari monosit matur pada sumsum tulang. Tidak seperti neutrofil, monosit dilepaskan segera ke sirkulasi tanpa melalui proses maturasi. Seperti neutrofil monosit pada darah tepi dapat ditemukan pada fase tepi dan fase sirkulasi. Monosit menetap pada sirkulasi sekitar 3 hari. Monosit dengan pola yang berbeda dari reseptor memiliki target dan fungsi yang berbeda. Saat berada di jaringan, monosit berdiferensiasi menjadi makrofag, osteoklas, atau sel dendritik. Waktu paruh makrofag pada jaringan tergantung dari apakah terdapat respon inflamasi atau infeksi atau

apakah makrofag tersebut menetap seperti sel Kupffer atau makrofag alveolar. Makrofag yang menetap bertahan lebih lama daripada neutrofil jaringan. Sebagai contoh waktu paruh dari sel Kupffer berlangsung sekitar 21 hari (Keohane et al, 2020).



Gambar 6. Diagram hematopoiesis (Keohane et al, 2020).

Fungsi dari monosit/ makrofag bervariasi, secara umum dapat terbagi menjadi imunitas bawaan, imunitas adaptif, dan fungsi perawatan. Pada fungsi dalam imunitas bawaan monosit/ makrofag mengenali patogen bakteri dan menstimulasi produksi sitokin dan fagositosis. Makrofag dapat

mensitesis nitrit oksida dimana bersifat sitotoksik terhadap virus, bakteri, jamur, protozoa, cacing, dan sel tumor. Pada fungsi dalam imunitas adaptif baik makrofag dan sel dendritik mendegradasi antigen mempresentasikan fragmen antigen pada permukaannya (*antigen-presenting cells*). Sebagai fungsi perawatan antara lain membuang debris dan sel mati pada lokasi infeksi atau jaringan yang rusak serta memelihara dan mengatur proses eritropoesis (Keohane et al, 2020).

D. Limfosit

Limfosit terbagi menjadi tiga kelompok utama: sel T, sel B, dan sel *natural killer* (NK). Sel T dan B memegang peranan utama pada imunitas adaptif. Sel NK berperan dalam imunitas bawaan. Limfosit dapat dikelompokkan menjadi dua kategori utama yaitu limfosit yang berperan dalam imunitas humoral melalui produksi antibodi dan limfosit yang berperan dalam imunitas seluler melalui penyerangan organisme asing atau sel secara langsung. Limfosit yang memproduksi antibodi disebut sebagai limfosit B. Imunitas seluler dilakukan oleh limfosit sel T dan NK (Keohane et al, 2020).

Perkembangan sel B dan T dapat dibagi menjadi fase independen antigen dan fase dependen antigen. Perkembangan limfosit independen antigen terjadi pada sumsum tulang dan thimus, sedangkan perkembangan limfosit dependen antigen terjadi di limpa, nodus limfatikus, tonsil, dan jaringan limfoid berhubungan dengan mukosa seperti plak Peyeri pada

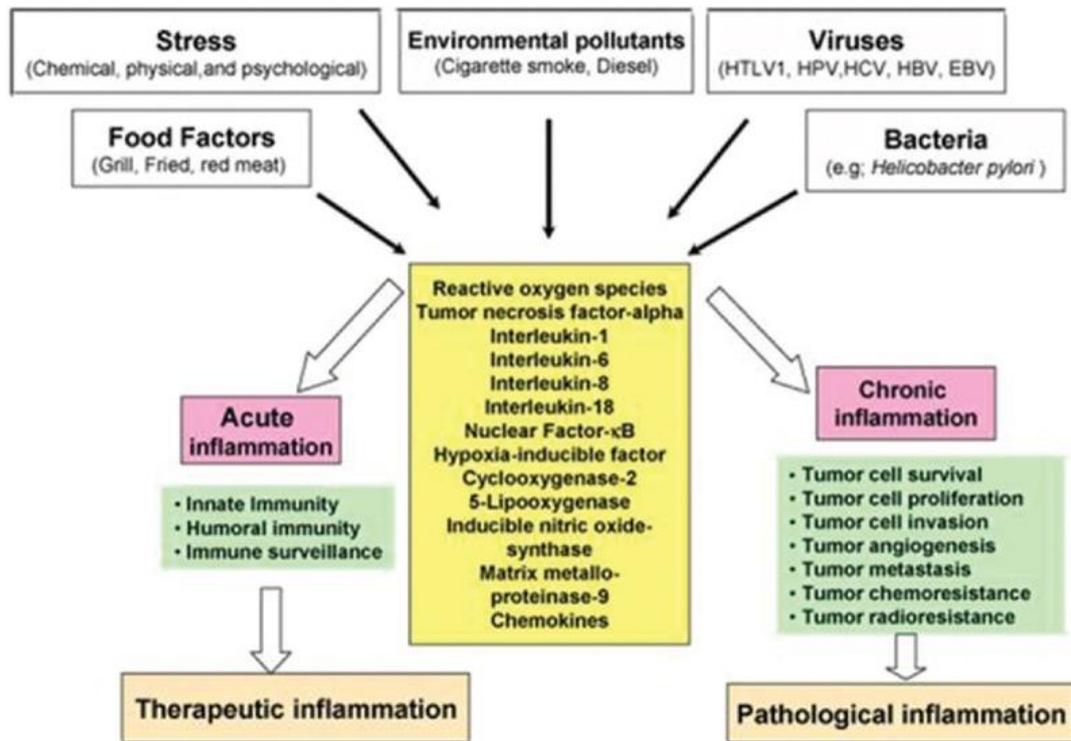
dinding intestinal. Perkembangan limfosit B dimulai pada sumsum tulang dan berlanjut melalui tiga tahapan yang dikenal sebagai sel pro-B, pre-B, dan B imatur. Perkembangan limfosit T dimulai pada timus. Sel progenitor limfoid bermigrasi dari sumsum tulang menuju ke korteks timik. Selanjutnya melalui beberapa fase pembentukan antara lain sel pro-T, pre-T dan sel T imatur (Keohane et al, 2020).

Limfosit B berperan penting untuk produksi antibodi. Sebagai fungsi tambahan, limfosit B juga memegang peranan penting untuk mempresentasikan antigen pada sel T dan aktivasi optimal CD4. Sel B juga memproduksi sitokin yang meregulasi beberapa macam sel T. Limfosit T memegang peranan dalam mediasi respon imun terhadap patogen. Selain itu juga dapat menginduksi terjadinya asma dan penyakit alergi lainnya. Limfosit NK juga berfungsi sebagai bagian dari imunitas bawaan dan mampu untuk membunuh tumor tertentu dan sel yang terinfeksi virus tanpa melalui sensitisasi sebelumnya. Sebagai fungsi tambahan, sel NK memodulasi fungsi sel lain termasuk sel T dan makrofag (Keohane et al, 2020).

E. Hubungan Inflamasi dan Kanker

Rudolf Virchow pada abad ke 19 pertama kali menyebutkan adanya kemungkinan hubungan antara inflamasi dan kanker, saat pertama kali menemukan leukosit didalam tumor. Saat inflamasi berlangsung kronik, hal tersebut dapat menyebabkan bahaya untuk tubuh dan dapat menimbulkan

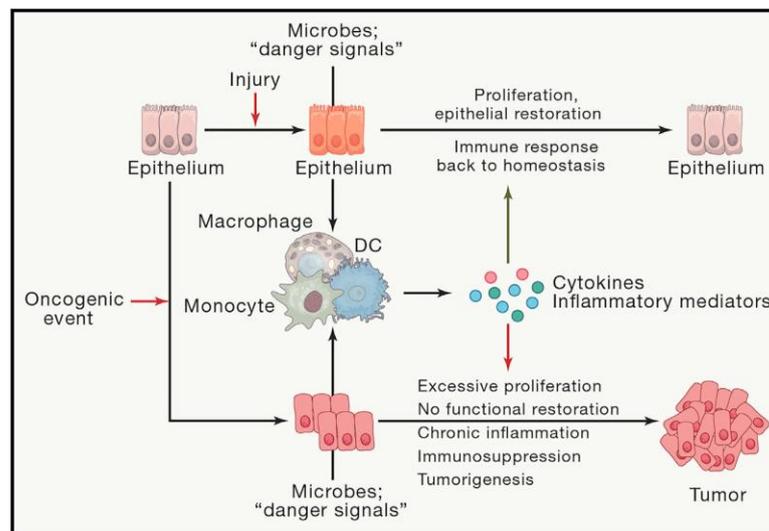
penyakit. Peranan sitokin proinflamasi, kemokin, molekul adhesi, dan enzim inflamasi telah dikaitkan dengan inflamasi kronis (Gambar 7) (Singh et al, 2019; Gonzales et al; 2020).



Gambar 7. Inflamasi dan hubungannya dengan tumorigenesis (Singh et al, 2019).

Inflamasi kronis telah diketahui berperan dalam memediasi berbagai penyakit, termasuk penyakit kardiovaskular, kanker, diabetes, arthritis, penyakit Alzheimer, penyakit paru, dan penyakit autoimun. Inflamasi kronis berhubungan dengan beberapa jalur perkembangan tumor, antara lain transformasi seluler, promosi, survival, proliferasi, invasi, angiogenesis, dan metastasis (Singh et al, 2019).

Inflamasi merupakan respon tubuh terhadap kerusakan jaringan, yang dapat disebabkan antara lain cedera fisik, cedera iskemik, infeksi, paparan terhadap toksin, dan tipe trauma lainnya. Respon inflamasi tubuh menyebabkan perubahan seluler dan respon imun yang menyebabkan perbaikan jaringan yang cedera dan proliferasi seluler pada lokasi dimana terjadi cedera jaringan. Inflamasi dapat menjadi kronis jika penyebab inflamasi persisten atau proses untuk mengatasi inflamasi gagal. Saat respon inflamasi menjadi kronis, dapat terjadi mutasi dan proliferasi sel yang selanjutnya dapat berkembang menjadi kanker (Singh et al, 2019). Mekanisme inflamasi dimana penting untuk regenerasi jaringan normal, namun dapat juga menyebabkan terjadinya pembentukan tumor (Gambar 8) (Greten et al, 2019).



Gambar 8. Mekanisme inflamasi pada kanker dan jaringan normal (Greten et al, 2019).

Makrofag bereaksi terhadap perubahan jaringan untuk membuang sel yang rusak (pembersihan sel yang mengalami apoptosis, menghasilkan molekul kemotaktik untuk merekrut sel tipe lain jika diperlukan, mengatur respon imun dan fungsi perlindungan. Respon inflamasi jaringan dapat diinisiasi dan dipertahankan oleh setidaknya tiga mekanisme yang saling berhubungan. Pertama, makrofag dan sel dendritik dapat meningkatkan jumlahnya dengan cara proliferasi lokal. Melalui proses yang sama, gangguan kuat pada homeostasis jaringan akan menyebabkan rekrutmen sel imun dari sumsum tulang (monosit, neutrofil, dan sel turunan monosit) dan jaringan limfoid sekunder (sel limfoid). Pada akhirnya, sel inflamasi berkembang melalui proses aktivasi lokal, diferensiasi, dan polarisasi (Greten et al, 2019).

Pada konteks kanker, kemungkinan terjadi hiperproliferasi dari sel epitelial juga menginduksi respon homeostasis yang bertujuan untuk meningkatkan jumlah makrofag dan fibroblas, berhubungan dengan jaringan epitelial sebagai dasar blokade jaringan. Hal ini terjadi melalui eksistensi sinyal oleh beberapa kemokin dan faktor pertumbuhan yang diproduksi oleh satu tipe seluler dan dikonsumsi oleh lainnya. Proses ini serupa diantara amplifikasi jaringan untuk pertumbuhan organisme, perbaikan jaringan setelah luka atau infeksi dan pertumbuhan tumor. Terlebih, pertumbuhan kanker dan epitelial memicu proses pengkodean untuk mendapatkan lebih banyak makrofag dan fibroblas pada jaringan (Greten et al, 2019).

F. Peranan NLR dan LMR Pada Keganasan

Inflamasi memainkan peranan penting pada patofisiologi berbagai penyakit termasuk kanker. Komponen sel imun dari penghitungan darah lengkap dapat memberikan gambaran inflamasi. Salah satu marker inflamasi sistemik yang tersedia pada penghitungan darah lengkap adalah penghitungan limfosit, monosit, dan neutrofil. Neutrofilia merupakan gambaran umum pada inflamasi kronik yang berhubungan dengan kanker. Sebagai tambahan untuk memproduksi sitokin yang berhubungan dengan progresi tumor, neutrofil dapat menekan aktifitas dari sel T sitotoksik dan memicu terjadinya metastasis. Neutrofilia secara umum diikuti oleh adanya limfositopenia relatif, memperlihatkan adanya penurunan signifikan dari respon imun adaptif yang dimediasi sel. NLR memperlihatkan keseimbangan antara efek merugikan dari neutrofilia dan efek menguntungkan dari imunitas adaptif yang dimediasi limfosit. Baik neutrofilia dan limfopenia berhubungan dengan prognosis yang buruk pada pasien kanker. Beberapa penelitian sebelumnya telah menyebutkan adanya nilai prognostik NLR pre terapi (Howard et al, 2019).

Neutrofil diduga berperan sebagai leukosit yang mempromosikan tumor, memiliki kemampuan untuk menstimulasi dan menekan respon imun antitumor, turut berpartisipasi dalam kaskade metastasis, sebagai efektor pada angiogenesis, mempromosikan kebocoran pada sel tumor dan sel endotelial ke dalam sirkulasi. Beberapa imunosit seperti neutrofil, dapat mensekresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang meningkatkan

perkembangan tumor. Karena hal itulah suatu peningkatan hitung neutrofil dapat menstimulasi angiogenesis tumor dan berkontribusi terhadap progresi penyakit, yang mana akan menyebabkan korelasi negatif antara densitas neutrofil dan ketahanan hidup pasien (Faria et al, 2016; Treffers et al, 2016).

Mobilisasi neutrofil dari sumsum tulang menuju lokasi tumor terjadi pada tiga fase termasuk ekspansi dan maturasi dari neutrofil prematur pada sumsum tulang, intravasasi menuju sirkulasi melalui perlekatan pada sel endotelial, dan pergerakan kemotaktik dari neutrofil menuju lokasi tumor. Neutrofil prematur merupakan turunan dari sel stem hematopoetik. Proliferasi dan maturasi dari neutrofil memerlukan regulasi dari *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF) dan *granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF). Neutrofil berhubungan dengan tumor pada beberapa tipe tumor. Gentles et al mengindikasikan infiltrasi yang tinggi pada sel polimorfonuklear dapat menyebabkan ketahanan yang rendah pada pasien kanker. Sebagai tambahan NLR yang lebih tinggi mengindikasikan prognosis yang lebih buruk pada pasien tersebut (Wu et al, 2019).

Monosit dan makrofag memainkan peranan penting pada sistem imun. Makrofag merupakan bagian penting dari sistem imun bawaan, juga memegang peranan penting pada perkembangan adaptif, spesifik antigen, respon imun yang dimediasi limfosit, karena dapat berperan sebagai *antigen-presenting cells*. Limfosit T *helper* dapat diaktifkan oleh *antigen-*

presenting macrophages yang memperlihatkan proses antigen berkombinasi dengan molekul MHC. *Antigen presenting cells* juga memberikan sinyal yang penting untuk induksi aktivasi limfosit T. Sebagai tambahan juga makrofag dapat menengesti dan membunuh mikroorganisme, serta dapat berperan dalam proses sitotoksik yang membunuh sel tumor. Selain itu juga makrofag dan monosit memproduksi beberapa sitokin yang terlibat dalam respon imun, dimana memiliki efek biologis langsung pada sel tumor (Maza et al, 2009).

NLR adalah rasio antara jumlah neutrofil absolut dan jumlah limfosit absolut, sedangkan LMR adalah rasio antara jumlah limfosit absolut dan jumlah monosit absolut. Kedua parameter ini merupakan biomarker potensial yang merefleksikan inflamasi dan respon imun pada berbagai kondisi medis meliputi tumor, kondisi kardiovaskular, dan penyakit lainnya (Purnamasari & Rachmawati, 2018).

Beberapa penelitian sebelumnya telah mengevaluasi nilai prognostik dan prediktif dari NLR di darah tepi pada pasien kanker. NLR dapat dipertimbangkan sebagai salah satu indikator inflamasi sistemik dan dapat memprediksi ketahanan pada beberapa kanker seperti kanker rektum, esofagus, prostat, pankreas, dan payudara. Lebih lanjut nilai NLR yang tinggi berhubungan dengan ketahanan pasien yang buruk dan memperlihatkan nilai prognostik yang konsisten pada pasien dengan penyakit lanjut. Keuntungan dari nilai ini adalah mudah untuk dilakukan

pengukuran (Galdiero et al, 2017; Lecot et al, 2019; Querol & Rosales, 2015).

Frekuensi monosit pada darah tepi berhubungan dengan ketahanan pasien pada kasus limfoma dan kanker servik. LMR telah diteliti sebagai faktor prognostik pada beberapa kanker seperti limfoma, kanker kolorektal, kanker paru, dan kanker ovarium. Pada pasien dengan kanker kolon stadium III, LMR yang tinggi diduga berhubungan dengan peningkatan waktu rekurensi dan ketahanan terhadap penyakitnya. Pada pasien kanker kolorektal, monosit darah tepi menggambarkan tanda patognomonis yang tidak dijumpai pada monosit sehat atau tipe kanker lainnya sehingga berpotensi untuk menjadi biomarker spesifik untuk kanker (Olingy et al, 2019).

G. Peranan NLR dan LMR Pada Kemoterapi

Prognosis dari pasien kanker dan respon terhadap kemoterapi pada tumor ditentukan oleh faktor-faktor yang berhubungan dengan pasien sebagaimana karakteristik intrinsik tumor. Inflamasi terkait kanker memegang peranan yang penting dalam perkembangan dan progresi tumor, dan berhubungan juga dengan respon terapi. Respon inflamasi sistemik diduga berperan sebagai faktor prognostik pada pasien dengan keganasan. Neutrofil dapat memfasilitasi proliferasi, invasi, dan metastasis jauh tumor melalui sekresi faktor-faktor yang dapat mencetuskan pertumbuhan tumor. Limfosit dalam bentuk sel T sitotoksik, memegang

peranan penting dalam respon imun antitumor melalui pencetusan apoptosis dan penekanan pertumbuhan tumor (Chae et al, 2018).

Dari penelitian-penelitian terdahulu telah diketahui bahwa neutrofil dan limfosit memegang peranan penting pada inflamasi dan imunologi. Peningkatan NLR pada darah perifer sebelum terapi diduga dapat digunakan sebagai faktor prognostik independen berkaitan dengan ketahanan yang buruk pada beberapa tipe malignansi, antara lain kanker kolon, kanker esofagus, kanker gaster, dan kanker payudara. Penelitian Sarraf et al tahun 2005 pada 177 pasien tumor paru jenis adenokarsinoma yang dilakukan operasi, menunjukkan hasil NLR sebagai prediktor independen terhadap hasil operasi. Dari penelitian yang dilakukan oleh Hirahara et al tahun 2019 pada 175 pasien kanker gaster, didapatkan hasil bahwa nilai NLR dapat menjadi salah satu penilaian untuk prognosis dan respon tumor pada pasien dengan kanker gaster dalam tahap lanjut (Faot & Pradjoko, 2017; Hirahara et al, 2019).

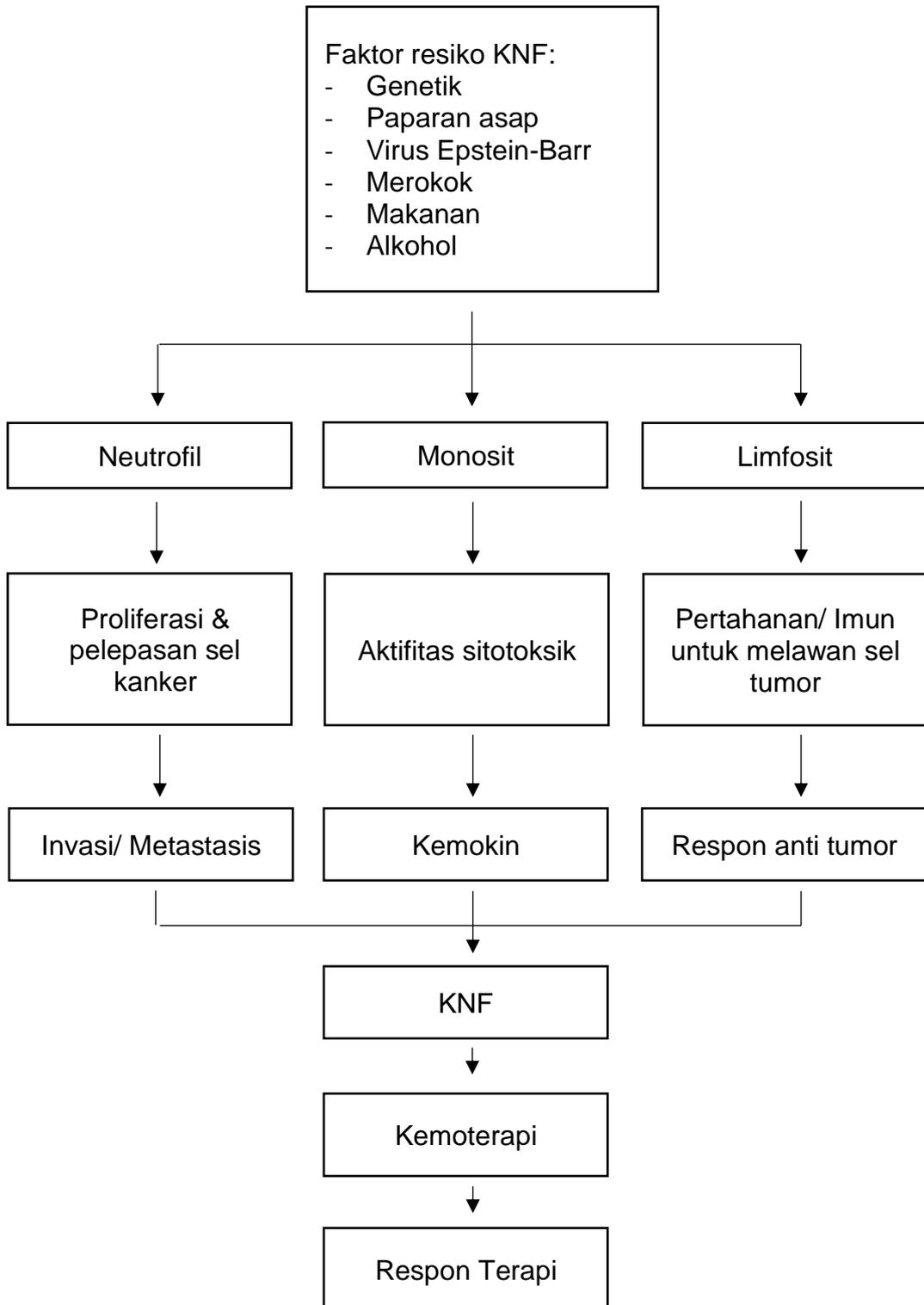
Terdapat beberapa bukti yang menunjukkan bahwa NLR juga dapat digunakan sebagai biomarker prediktif hasil terapi pada pasien dengan terapi sistemik untuk karsinoma sel renal, kanker pankreas, kanker ovarium, dan kanker gaster. Pada peranannya sebagai respon untuk terapi, memperlihatkan hasil bahwa NLR yang tinggi sebelum kemoradiasi neoajuvan untuk kanker rektum atau kemoterapi sistemik untuk kanker paru dan kanker esofagus merupakan prediktor yang buruk untuk respon terapi

baik secara klinis maupun secara patologi (Bahremani et al, 2019; Bae et al, 2020).

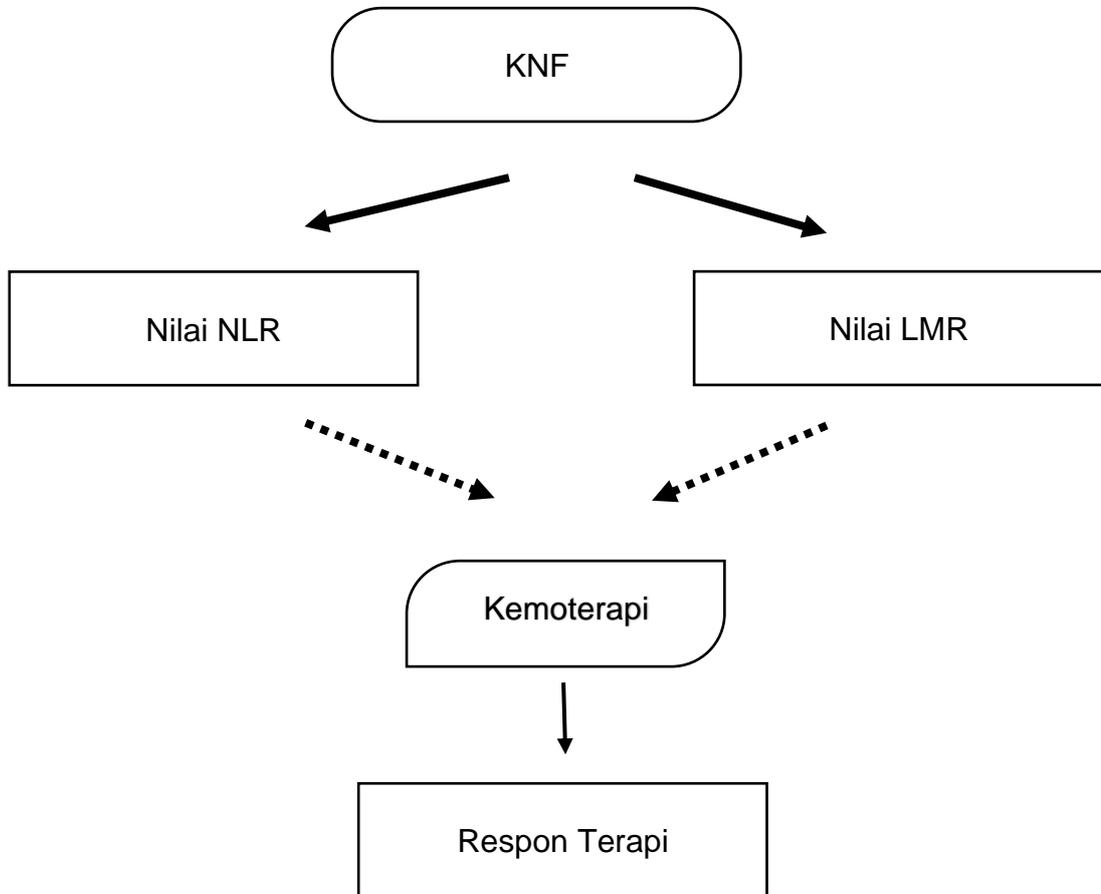
LMR ditentukan dengan membagi nilai hitung limfosit dengan nilai monosit di dalam darah. Nilai prognostik LMR telah dilaporkan pada pasien dengan karsinoma sel skuamosa paru (kanker paru), karsinoma hepatoselular, kanker kolorektal, kanker endometrial, kanker pankreas, kanker gaster, kanker ovarium. Peningkatan nilai LMR sebelum dilakukan terapi dilaporkan sebagai nilai prognostik positif untuk pasien pada kanker payudara yang telah lanjut. Nilai LMR yang rendah sebelum operasi dilaporkan sebagai faktor prognostik yang buruk pada pasien dengan kanker payudara (Huszno & Kolosza, 2019).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Gong et al tahun 2019 pada 2259 pasien dengan kanker ovarium didapatkan hasil bahwa nilai LMR sebelum dilakukan terapi berpotensi digunakan sebagai penanda prognostik dengan nilai yang buruk pada pasien dengan kanker ovarium. Hasil ini penting untuk penatalaksanaan secara klinis dan kontrol penyakit lebih lanjut (Gong et al, 2019). Penelitian lain yang dilakukan oleh Lin et al tahun 2016 pada 488 pasien dengan kanker kolorektal yang telah bermetastasis didapatkan nilai LMR sebelum kemoterapi yang meningkat bermanfaat sebagai faktor prognostik yang independen dalam menilai ketahanan pasien. Didapatkan juga nilai LMR sebelum dan setelah kemoterapi dapat memprediksi keberhasilan dari kemoterapi yang dilakukan (Lin et al, 2016).

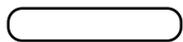
H. Kerangka Teori



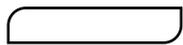
I. Kerangka Konsep



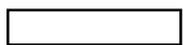
Keterangan:



: Variabel bebas



: Variabel antara



: Variabel tergantung



: Hubungan variabel bebas



: Hubungan variabel tergantung