

Hasil Akhir Penelitian

**STUDI ANALISIS RATIO NEUTROFIL TERHADAP LIMFOSIT ANTARA TUMOR MALIGNANT
PRIMER TANPA METASTASEDAN TUMOR METASTASE TULANG BELAKANG SEBAGAI FAKTOR
PROGNOSTIK PADA METASTASE TULANG BELAKANG DI RUMAH SAKIT WAHIDIN
SUDIROHUSODO MAKASSAR**



Oleh :

Indra Harianto Rante

Pembimbing Penelitian :

Pembimbing I : DR. dr. Karya Triko Biakto, MARS, SpOT (K) Spine

Pembimbing II : dr. Muhammad Phetrus Johan, M.Kes, PhD, SpOT (K)

DEPARTEMEN ORTHOPEDI DAN TRAUMATOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

KARYA AKHIR

ANALYSIS OF NEUTROPHILS-TO-LYMPHOCYTES RATIO IN PATIENTS WITH PRIMARY MALIGNANT TUMOR WITHOUT METASTASIS AND SPINAL METASTASIS AT WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL MAKASSAR

Disusun dan diajukan oleh :

Indra Harianto Rante

Nomor Pokok : C145181002

telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Program Studi Ortopedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 19 Agustus 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui ,

Komisi Penasihat

Ketua

Dr. dr. Karya Triko Biakto, MARS, SpOT (K) Spine
19651005 199803 1 002

Pembimbing Utama

**Ketua Program Studi
Ortopedi dan Traumatologi**

dr. Muhammad Andry Usman, Ph.D, Sp.OT (K)
NIP. 19750404 200812 1 001

Anggota

dr. Muh. Phetrus Johan, Ph. D, Sp.OT(K)
19821028 201404 1 001

Pembimbing Anggota

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**

Prof. DR. dr. Haerani Rasyid, Sp.PD, KGH, Sp.GK, M.Kes
NIP . 19680530 199603 2 001

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

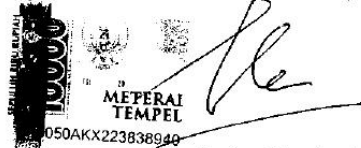
Nama : **Indra Harianto Rante**

No Stambuk : C145181002 .

Program Studi : Orthopedi dan Traumatologi

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

Makassar, 25 Agustus 2022



10000
REPUBLIK INDONESIA
METERAI
TEMPEL
050AKX223838940

Indra Harianto Rante

ABSTRAK

RANTE. Analisis Rasio Neutrofil-ke-Limfosit di Primer Tumor Ganas tanpa Metastasis dan Tumor Tulang Belakang Metastasis sebagai Faktor Prognostik Metastasis Tulang Belakang di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar (dibimbing oleh Karya Triko Biakto dan Muhammad Phetrus Johan).

Tulang belakang adalah salah satu situs paling umum untuk metastasis tumor yang menjelaskan penurunan kualitas hidup dan kematian. Penelitian ini bertujuan mengetahui rasio neutrofil-terhadap-limfosit (NLR) sebagai salah satu prediktor metastasis tulang belakang. Studi penampang deskriptif ini dilakukan di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar, Sulawesi Selatan selama Juli 2018 sampai dengan Juli 2022. Data diperoleh secara retrospektif dari rekam medis dan dianalisis. Dari total 300 pasien, 68 (22,7%) pasien memiliki metastasis tulang belakang, terutama vertebra toraks (35,3%) dan 83 (27,7%) pasien memiliki nilai NLR yang signifikan. Menurut analisis NLR, ada perbedaan yang signifikan dari NLR rata-rata antara jenis tumor dan antara kelompok metastasis dan nonmetastasis ($p < 0,001$) yang secara signifikan lebih tinggi di kelompok metastasis ($6,10 \pm 5,16\%$ dan $6,10 \pm 5,16\%$) daripada tumor payudara ($2,27 \pm 1,02\%$) dan kelompok nonmetastasis ($2,67 \pm 1,61\%$) masing-masing. Berdasarkan analisis akurasi terdapat hubungan yang signifikan antara *cut-off* NLR dan status metastasis ($p < 0,001$) dengan sensitivitas 57,4%, spesifisitas 81,0%, nilai prediktif positif 47,0%, nilai prediktif negatif 86,6%, akurasi 75,7%, AUC 0,728 ($p < 0,001$), dan *cut-off* NLR sebesar 2,52. NLR dapat menjadi prediktor metastasis tulang belakang yang berguna dan dapat diterapkan pada tumor tulang belakang metastasis.

Kata kunci: rasio *neutrofil-limfosit*, metastasis paru-paru, tumor sel raksasa



ABSTRACT

RANTE. *The Analysis of Neutrophils-To-Lymphocytes Ratio in Primary Malignant Tumor Without Metastasis and Spinal Tumor Metastasis as Prognostic Factor of Spinal Metastasis at Wahidin Sudirohusodo Hospital of Makassar* (supervised by Karya Triko Biakto and Muhammad Phetrus Johan)

Spine is one of the most common sites for tumor metastasis which accounts for a decreased quality of life and mortality. This study aims to determine Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) as one of the predictors of spinal metastasis. This descriptive cross-sectional study was conducted at Wahidin Sudirohusodo Hospital of Makassar, South Sulawesi from July 2018 to July 2022. The data were obtained retrospectively from medical records and then analyzed. From a total of 300 patients, 68 (22.7%) patients have a spinal metastasis, particularly thoracic vertebrae (35.3%), and 83 (27.7%) patients have a significant NLR value. According to NLR analysis, there is a significant difference of mean NLR among the tumor types and between metastatic and nonmetastatic groups ($p < 0.001$), in which it is significantly higher in metastatic group ($6.10 \pm 5.16\%$ and $6.10 \pm 5.16\%$) than in breast tumor ($2.27 \pm 1.02\%$) and non-metastatic group ($2.67 \pm 1.61\%$), respectively. Based on the accuracy analysis, there is a significant relationship between NLR cut-off and metastatic status ($p < 0.001$) with a sensitivity of 57.4%, a specificity of 81.0%, a positive predictive value of 47.0%, a negative predictive value of 86.6%, an accuracy of 75.7%, an AUC of 0.728 ($p < 0.001$), and a NLR cut-off of 2.52. NLR can be a useful predictor of spinal metastasis and applied to metastatic spinal tumor.

Keywords: spinal metastasis, metastatic spinal tumor, neutrophil-to-lymphocyte ratio, metastasis predictor, prognostic factor



KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Kuasa karena berkat dan penyertaan-Nya, penelitian ini, yang merupakan karya akhir dan sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan pendidikan spesialis Ilmu Ortopedi dan Traumatologi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, telah dapat diselesaikan dan dipresentasikan.

Penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Karya Triko Biakto, MARS, Sp.OT(K) Spine selaku pembimbing I; dr. Muhammad Phetrus Johan, PhD, Sp.OT(K) selaku pembimbing II serta dr. Arifin Seweng, MPH selaku pembimbing statistik; yang telah bersedia membimbing dengan arif dan bijaksana, mencurahkan waktu, pengetahuan dan pengalaman dalam berbagai kesempatan konsultasi di tengah kesibukan masing-masing pembimbing.

Penulis juga mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada:

1. Kepala Departemen Ortopedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Muhammad Sakti, Sp.OT(K); Ketua Program Studi Ortopedi dan Traumatologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dr. Muhammad Andry Usman, Ph.D, Sp.OT(K) serta seluruh staf pendidik yang telah mendidik dan memberi arahan kepada penulis selama proses pendidikan.
2. Penasihat akademik Prof. Dr. dr. A. Idrus Paturusi, Sp.B, Sp.OT(K) Spine, dr. Henry Yurianto, M.Phil, Ph.D (K), dr. Ruksal Saleh, Ph.D (K) atas segala dukungan dan bimbingan dalam lingkup akademik dan non-akademik yang telah diberikan selama penulis menjalani proses pendidikan.
3. Ketua TK-PPDS, Ketua Konsentrasi, Ketua Program Studi Biomedik, serta seluruh staf pengajar pada Konsentrasi Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Program Biomedik Pascasarjana Universitas Hasanuddin atas bimbingannya selama penulis menjalani proses pendidikan.
4. Teman sejawat peserta PPDS-1 Ortopedi dan Traumatologi atas bantuan dan kerjasamanya selama penulis menjalani proses pendidikan.
5. Perawat, Paramedis, serta seluruh staf RSUP Dr. Wahidin Surdirohudo dan seluruh staf rumah sakit jejaring pendidikan lainnya yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, atas kerjasama dan sharing ilmu dan pengalaman selama penulis menjalani proses pendidikan.
6. Semua pihak yang namanya tidak tercantum namun telah banyak memberi kontribusi bagi penulis untuk dapat menyelesaikan karya akhir ini.

Akhir kata, penulis berharap semoga penelitian ini dapat berguna bagi perkembangan ilmu Ortopedi dan Traumatologi dan membawa kebaikan bagi semua orang.

Makassar, Oktober 2022

Indra Harianto Rante

DAFTAR ISI

I	PENDAHULUAN	
1.1	Latar Belakang Penelitian.....	1
1.2	Masalah Penelitian.....	2
1.3	Tujuan Penelitian.....	2
1.4	Hipotesis Penelitian.....	3
II	TINJAUAN PUSTAKA	
2.1	Prinsip Metastasis.....	4
2.2	Peran Sistem Imun pada Patogenesis tumor tulang.....	6
2.3	Peran Neutrofil pada Metastasis tumor tulang.....	8
III	METODOLOGI PENELITIAN	
3.1	Desain Penelitian.....	11
3.2	Metode Sampling.....	11
3.3	Waktu dan Tempat Penelitian.....	11
3.4	Populasi dan Sampel Penelitian.....	11
3.5	Alat dan Bahan Penelitian.....	12
3.6	Variabel Penelitian.....	12
3.7	Definisi Operasional.....	12
3.8	Kerangka Teori Penelitian.....	14
3.9	Kerangka Konsep Penelitian.....	15
IV	HASIL PENELITIAN	
4.1	Metode Analisis.....	16
4.2	Karakteristik Subyek Penelitian.....	17
4.3	Analisis Neutrofil-Limfosit Ratio (NLR).....	20
4.3.1	Perbandingan <i>Neutrophil Lymphocyte Ratio</i> Menurut Jenis Tumor.....	21
4.3.2	Perbandingan Nilai <i>Neutrophil Lymphocyte Ratio</i> Menurut Status Metastasis.....	22

4.4	Analisis akurasi uji <i>Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR)</i> untuk status metastasis vertebra	22
4.4.1	Hubungan <i>Cut-off</i> NLR dengan Metastasis.....	22
4.4.2	Analisa Kurva ROC untuk <i>Cut-Off</i> NLR.....	23
4.4.3	Hubungan <i>Cut-off</i> Baru NLR dengan Metastasis.....	24
V	PEMBAHASAN	25
VI	KESIMPULAN	27
VII	DAFTAR PUSTAKA	28

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1	Anatomy vaskularisasi tulang belakang.....	5
Gambar 2	Interaksi antara Sistem Imun dan Sel Kanker saat Metastasis Tulang.....	8
Gambar 3	Mekanisme Neutrofil saat metastasis ke tulang.....	9

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Tabel Perhitungan Nilai Diagnostik.....	16
Tabel 4.2	Karakteristik Variabel Kategorik Subjek Penelitian.....	17
Tabel 4.3	Karakteristik Variabel Kategorik Subjek Penelitian.....	18
Tabel 4.4	Lokasi Metastasis Tumor pada Vertebra.....	19
Tabel 4.5	Lokasi Tumor Primer yang Mengalami Metastasis.....	19
Tabel 4.6	Tabel Perbandingan NLR menurut Tipe Tumor.....	20
Tabel 4.7	Tabel Perbandingan NLR menurut Metastasis.....	21
Tabel 4.8	Hubungan Cut-off NLR dengan Metastasis.....	23
Tabel 4.9	Area Under the Curve NLR.....	23
Tabel 4.10	Hubungan Cut-off NLR (2,52%) dengan Metastasis.....	24

DAFTAR GRAFIK

Grafik 4.1	Grafik Mean NLR menurut Tipe Tumor.....	21
Grafik 4.2	Grafik Perbandingan Mean NLR (95% CI) menurut Metastasis.....	22
Grafik 4.3	Grafik Kurva ROC untuk Nilai Cut-off NLR.....	24

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Tulang belakang merupakan salah satu lokasi yang paling sering terjadi metastasis suatu tumor(1). Berdasarkan data dari *American Cancer Society*, dilaporkan bahwa angka kejadian kanker ditemukan sekitar 1,8 juta kasus sampai pertengahan tahun 2021 ini, dengan tingkat angka kematian akibat kanker sekitar 608 ribu kematian. Angka kejadian tumor tulang sekitar 3.600 kasus baru pada tahun 2021 ini atau sekitar 0,2% (2). Bersamaan dengan meningkatnya insiden kanker dalam beberapa dekade terakhir, metastasis pada tulang saat ini menjadi masalah berkelanjutan dan merupakan salah satu penyebab kematian pada penderita kanker (3). Tulang merupakan tempat yang paling sering mengalami metastasis setelah paru-paru dan hati(3). Berdasarkan studi dari *Wang et al*, kanker payudara, paru, prostat, kidney dan *unknown origin* merupakan yang paling sering bermetastasis ke tulang belakang(4). Pada metastasis tulang, terutama pada tulang belakang, dapat mengakibatkan penurunan kualitas hidup pasien karena nyeri yang hebat, kelumpuhan, fraktur patologis dan kompresi medulla spinalis, kecatatan, bahkan kematian (5).

Hubungan antara respon inflamasi dan kanker pertama kali dipublikasi oleh Rudolf Virchow tahun 1863, dimana ia menemukan adanya leukosit pada jaringan neoplastik, sehingga ia berpendapat bahwa respon inflamasi berhubungan dengan inisiasi tumor, invasi tumor, dan metastasis tumor (6,7). Dalam beberapa dekade terakhir, penelitian tentang respon inflamasi terhadap tumor mulai berkembang dengan cepat. Salah satu komponen respon inflamasi yang banyak diteliti adalah komponen *neutrophile/lymphocyte ratio* (NLR) dan *platelet/lymphocyte ratio* (PLR) sebagai indikator dalam menentukan prognosis, angka harapan hidup pasien penderita tumor (8). Beberapa studi menyatakan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara peningkatan NLR atau PLR terhadap prognosis pasien dengan tumor(9,10).

Xia et al, dalam studinya melaporkan bahwa terdapat hubungan antara peningkatan NLR dan PLR dalam prognosis suatu osteosarcoma (11). *Lie at al*, melaporkan bahwa

peningkatan NLR berhubungan dengan rekurensi dan penurunan angka harapan hidup pasien dengan sarcoma (12). Begitu juga dengan penelitian yang dilakukan oleh *Wang et al* bahwa prognosis pada pasien dengan tumor metastasis tulang berhubungan dengan rasio neutrophil terhadap limfosit. Semakin tinggi NLR pasien menunjukkan semakin buruk prognosis pasien tersebut(10,11). Penelitian serupa terkait peran *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR) sebagai faktor prediktif adanya metastasis jauh pada tumor kanker payudara dilakukan oleh Kurniawan (2019), menunjukkan adanya hubungan antara nilai NLR dengan kejadian metastasis, yang menyatakan bahwa pada penderita kanker payudara dengan NLR tinggi (>3) terdapat peningkatan risiko metastasis jauh sebanyak 5,9 kali lipat.

Berdasarkan studi literatur peneliti, sejauh ini masih sangat sedikit penelitian yang membahas terkait peran respon imun *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR) terhadap prognostik tumor metastasis tulang belakang, terlebih pada daerah-daerah perifer di Indonesia masih sangat terbatas sarana penunjang untuk penegakkan diagnostik stadium awal suatu tumor yang bermetastasis. Saat ini, banyak ditemukan kasus bahwa pasien yang datang berobat ke rumah sakit sudah mengalami stadium lanjut yang bermetastasis, sehingga sulit untuk penanganan definitif awal. Atas latar belakang tersebut sehingga peneliti ingin melihat apakah *Neutrophil to Lymphocyte Ratio* (NLR) dapat digunakan sebagai salah satu faktor untuk memprediksi kemungkinan metastasis suatu tumor pada tulang belakang.

1.2 Masalah Penelitian

Berdasarkan latar belakang diatas, sehingga penulis ingin membuat suatu penelitian terkait: Apakah *Neutrophile to Lymphocyte Ratio* (NLR) dapat digunakan sebagai faktor untuk memprediksi kemungkinan metastasis suatu tumor pada tulang belakang ?

1.3 Tujuan Penelitian

Penyusunan penelitian ini memiliki tujuan penelitian, diantaranya :

- a. Tujuan Umum

- Untuk menilai apakah *Neutrophile to Lymphocyte Ratio (NLR)* dapat digunakan sebagai faktor prediksi metastasis suatu tumor pada tulang belakang

b. Tujuan Khusus

- Untuk menilai *Neutrophile to Lymphocyte Ratio (NLR)* sebagai faktor prediksi pada pasien dengan tumor primer ganas dan tumor metastasis tulang belakang
- Untuk mengetahui karakteristik tumor tulang belakang berdasarkan usia, jenis kelamin, tempat metastasis tersering pada tulang belakang (vertebra), jenis tumor yang bermetastasis ke tulang belakang.

1.4 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan teori patogenesis respon imun dan kanker, penulis mengambil suatu hipotesis bahwa *Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR)* dapat digunakan sebagai faktor untuk memprediksi metastasis tumor tulang belakang.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Prinsip Metastasis

Metastasis merupakan proses dimana sel-sel kanker bermigrasi meninggalkan tumor primernya, dan menyebar ke bagian tubuh lainnya. Pada metastasis, sel-sel kanker bermigrasi melalui aliran darah atau sistem. Sel-sel kanker tersebut terjebak atau ditangkap didalam pembuluh darah target, kemudian melakukan invasi ke jaringan baru dengan berproliferasi untuk membentuk tumor sekunder (1,2).

Pada kasus metastasis tulang belakang, Sebagian besar dicetuskan oleh tumor yang bersifat ganas, dan paling sering tumor yang bermetastasi ke tulang belakang diantaranya adalah tumor payudara, paru-paru, prostat dan ginjal serta sebagian lainnya berasal dari tiroid dan tumor gastrointestinal. Periode waktu antara tumor primer tumbuh dan melakukan metastasis berbeda-beda tergantung kepada jenis tumor dan tempat tumor melakukan metastasis pada tulang belakang (2,3).

Secara garis besar, terdapat 2 teori yang mendasari metastasis tumor pada tulang belakang, yaitu Teori *Pagets* dan teori *Ewings*. Pada tahun 1889, seorang ahli bedah Inggris Stephen Pagets melakukan publikasi observasi terhadap 735 pasien autopsi dengan kanker payudara. Kemudian ia mengeluarkan hipotesis “*the seed and soil*”, dimana proses metastasi terjadi tergantung dari interaksi antara sel kanker (*seed's*) dan lingkungan spesifik pada organ target (“*soil*”). Pada tahun 1928, Seorang ahli patologi Amerika James Ewing mengemukakan teori bahwa metastasis tidak membutuhkan kondisi lingkungan tertentu namun tergantung pada aliran darah (“*blood flow*”) yang membawa sel kanker dari tumor primer menuju ke tempat organ metastasis. Teori ini kemudian disebut sebagai “teori mekanikal”. Dalam beberapa tahun terakhir, banyak penelitian yang menyatakan teori Paget dan Ewing dibenarkan, namun predisposisi terjadinya metastasis disebabkan oleh multifaktorial, diantaranya faktor gen, ras, lingkungan dan faktor respon imun dari pejamu (4,5).

Karakteristik dasar dari suatu tumor ganas adalah kemampuan sel tumor untuk bermetastasis jauh dari lesi tumor primernya, dan biasa ditemukan pada sistem

skeletal. Terdapat 4 jalur potensial terjadinya metastasis, diantaranya melalui vena, arteri, sistem limfatik dan inokulasi lokal. Berdasarkan studi, jalur metastasis yang paling sering terjadi adalah melalui penyebaran aliran darah vena. Untuk dapat memasuki kanalis medulla dari tulang belakang, sel tumor yang melakukan metastasis harus dapat melewati filter kapiler di hati and paru-paru, dan seringkali sel tumor melakukan inokulasi pada lokasi tersebut.

1. Penyebaran aliran darah vena

Saat darah memasuki tulang vertebral, Sebagian besar akan dikembalikan oleh vena basovertebral besar dan vena paraartikular. Pada kondisi normal, 5-10% darah akan melewati portal dan sistem vena untuk memasuki sistem vena vertebral. Sistem vena vertebral in berhubungan dengan plexus vena epidural, yang merupakan sistem vena tanpa katup dalam kanal spinalis. Teori ini diduga merupakan sumber utama embolisasi metastasis yang dikemukakan oleh Batson. Plexus Batson merupakan jaringan vena yang terletak di ruang epidural antara kolum vertebra dan duramater yang menutupi sumsum tulang belakang. Plexus batson ini terhubung ke vena utama yang mengalirkan darah kembali ke jantung serta vena cava superior dan inferior. Plexus vena ini unik karena tidak memiliki katup untuk mengontrol aliran darah, dan setiap peningkatan tekanan pada sistem vena cava akan meningkatkan aliran darah balik melalui plexus batson (Gambar 1).

Gambar 1

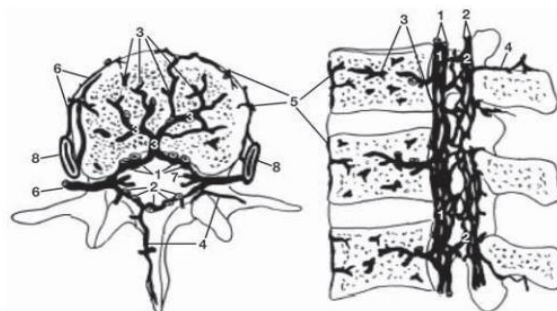


Fig. 1. Schematic representation of the vertebral venous system at the lumbar area (reproduced with permission from ref. 33a showing the anterior internal vertebral venous plexus (1), posterior internal vertebral venous plexus (2), basivertebral veins (3), posterior external vertebral venous plexus (4), anterior external vertebral venous plexus (5), intervertebral vein (6), radicular vein (7), and the ascending lumbar vein (8).

(dikutip dari : Daisuke Togawa. MD, Kai-Uwe Lewandrowski, MD. The Pathophysiology of Spinal Metastasis. Current Clinical Oncology: Cancer in the Spine: Comprehensive Care

Pada tahun 1940, Batson melakukan penelitian pada cadaver dimana ia menyuntikkan zat pewarna melalui vena dorsal penis pada pria dan vena pada payudara Wanita. Ia menemukan bahwa zat pewarna dapat dihilangkan pada vena vertebral. Sehingga ia menyimpulkan bahwa setiap peningkatan tekanan intraabdominal akan meningkatkan aliran darah melalui plexus vena epidural, yang memungkinkan terjadinya metastasis ke vertebra untuk sel kanker payudara dan prostat.

2. Penyebaran aliran darah arteri

Embolisasi melalui arteri merupakan teori lain terjadinya metastasis tumor pada tulang belakang. Sel tumor bermetastasis melalui sistem arteri nutrisi dan memasuki tulang belakang. Sebagai contoh, tumor pada paru-paru dapat bermetastasis langsung tulang belakang melalui arteri segmental. Hal ini diyakini merupakan mekanisme metastasis tumor pada kanker paru-paru.

3. Penyebaran melalui inokulasi lokal

Penyebaran sel tumor melalui inokulasi langsung diyakini sebagai jalur potensial untuk kanker prostat. Tumor yang terletak pada retroperitoneum atau mediastinum dapat secara langsung mengalami erosi ke tulang belakang saat mereka berkembang, atau sel tumor tersebut memasuki kanal spinalis melalui neural foramina. Hal ini menjelaskan mengapa kanker prostat sering bermetastasis pada bagian lumbal tulang belakang, sedangkan sel kanker payudara dan paru-paru sering bermetastasis pada area thorakal tulang belakang.

4. Penyebaran melalui sistem limfatik

Rute lain dari penyebaran metastasis tulang belakang adalah melalui sistem limfatik. Meskipun secara limfoangiografi diketahui terdapat saluran getah bening di dalam tulang, namun secara klinis belum ditemukan jalur embolisasi metastasi tumor pada tulang belakang secara jelas.

2.2 Peran Sistem Imun Pada Patogenesis Tumor Tulang

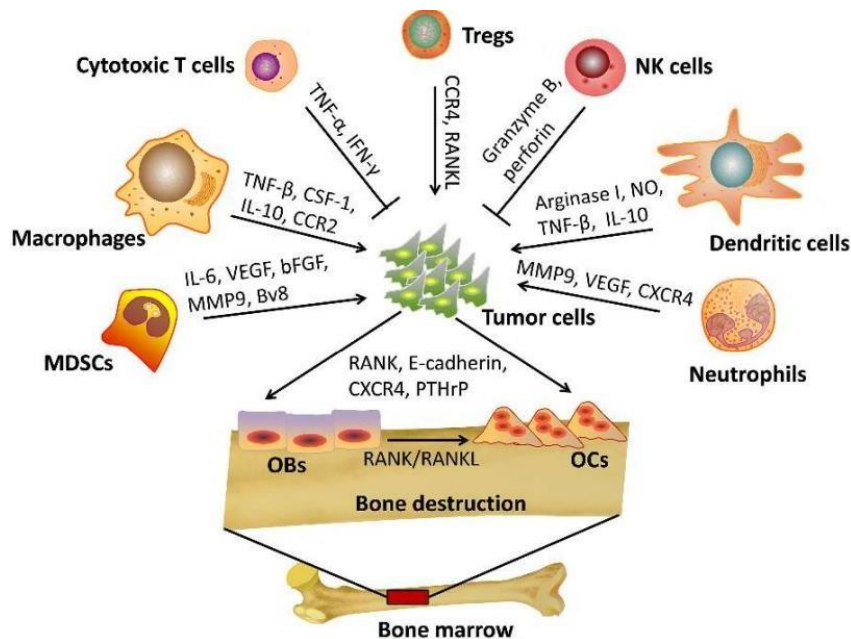
Peningkatan angka kejadian kanker metastasis tulang dalam beberapa dekade terakhir, telah menjadi masalah klinis berkelanjutan yang merupakan penyebab utama kematian bagi ribuan pasien yang menderita kanker. Dalam sumsum tulang

yang termineralisasi, beberapa jenis sel melepaskan molekul pensinyalan yang bersama-sama membuat lingkungan mikro tulang menjadi tempat yang menarik bagi sel kanker metastatik untuk menetap. Sebuah "lingkaran setan" berkembang yang memicu metastasis ke tulang. Osteoblas dan/atau osteoklas melepaskan berbagai faktor pertumbuhan dalam lingkungan mikro tulang, yang selanjutnya mendorong pertumbuhan tumor metastatik dan menyebabkan lesi osteoplastik dan osteolitik yang tidak dapat disembuhkan(11,12)

Studi awal berfokus pada interaksi antara sel kanker dan sel progenitor tulang selama metastasis tulang. Pentingnya kontribusi sistem kekebalan dalam proses ini sebagian besar masih belum diselidiki. Demikian pula, model *in vivo* yang merekayasa interaksi lingkungan mikro sel-tulang kanker masih kurang. Hal yang paling umum diterima bahwa fungsi sistem kekebalan tubuh sebagai pertahanan utama terhadap sel-sel kanker. Namun, semakin banyak bukti menunjukkan bahwa metastasis mungkin tergantung pada faktor spesifik dalam lingkungan mikro tumor. Misalnya, efek antitumor atau pro-tumoral dari lingkungan mikro imun mungkin bergantung pada keberadaan sel stroma aksesorik, lingkungan sitokin lokal, interaksi spesifik tumor dan tipe spesifik sel imun yang ada. Seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2, misalnya, sel *T sitotoksik* dan sel *natural killer* memang berfungsi sebagai mediator pembersihan tumor. Sebaliknya, banyak sub tipe sel imun lainnya termasuk sel *T regulator (Treg)*, sel *T helper CD4+*, sel *dendritik* penekan, dan sel penekan turunan myeloid (*MDSCs*) bergerak ke lingkungan mikro tumor tulang dan lebih rentan untuk memicu perkembangan tumor dan metastasis. Demikian juga, sebagai respons terhadap sitokin penekan kekebalan yang disekresikan oleh sel tumor, *makrofag* M1 dan *neutrofil* N1 disubversi menjadi *makrofag* M2 terkait tumor dan *neutrofil* N2 yang dicirikan memiliki aktivitas pemicu tumor yang kuat (12,13)

Gambar 2.

Interaksi antara Sistem Imun dan Sel Kanker saat Metastasis Tulang



(dikutip dari : Lisha Xiang, Daniele M. Gilkes. The Contribution of the Immun System in Bone Metastasis Pathogenesis: Review. Int. J. Mol. Sci. 2019, 20, 999; doi:10.3390/ijms20040999)

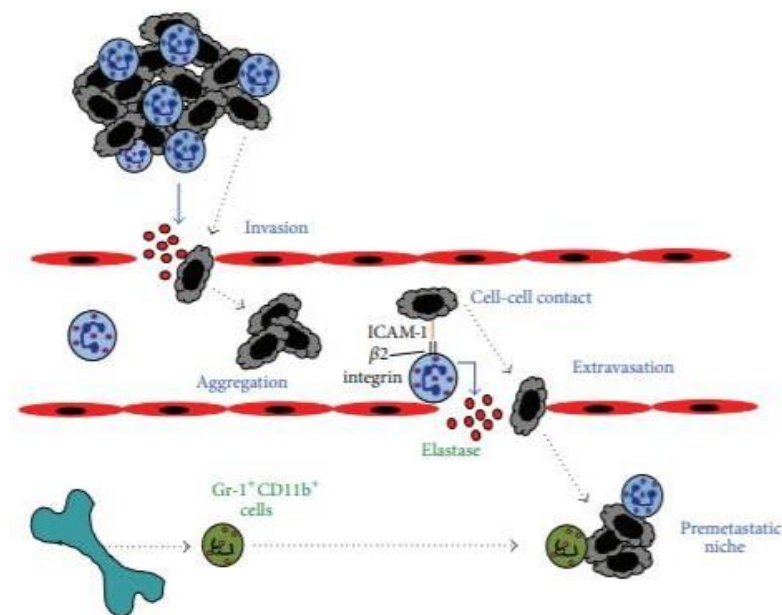
2.3 Peran Neutrofil Pada Metastasis Tumor Tulang

Neutrofil merupakan komponen penting dari sistem imun bawaan dan berperan penting dalam inisiasi, modulasi, dan resolusi respon imun pejamu. Pada tubuh orang dewasa normal, neutrophil dihasilkan $1-2 \times 10^{11}$ sel per hari dalam kondisi normal. Sumsum tulang merupakan tempat penyimpanan yang besar untuk neutrophil matur dan berperan penting dalam homeostasis neutrophil (13,14)

Pada beberapa studi pasien dengan kanker stadium lanjut, didapatkan adanya peningkatan jumlah neutrophil didalam darah. Pathogenesis tumor saat menginduksi neutrophil saat ini belum jelas, namun beberapa faktor stimulasi makrofag seperti *granulocyte macrophage colony* (GM-CSF) didapatkan meningkat pada beberapa jenis kanker. Selain itu, sitokin lainnya seperti faktor *granulocyte colony-stimulating* (G-CSF), *interleukin-1* dan *interleukin-6* yang diproduksi oleh sel tumor tampaknya berperan dalam peningkatan jumlah neutrophil dalam darah (14,15)

Gambar 3.

Mekanisme Neutrofil saat metastasis ke tulang



(dikutip dari : Robert Grecian, et al. The Role of neutrophils in cancer. British Medical Bulletin, 2018, 128:5–14. doi: 10.1093/bmb/ldy029)

Beberapa studi melaporkan bahwa peningkatan neutrophil dalam darah mempengaruhi prognosis suatu pasien. Neutrophil sering dikaitkan dengan respon inflamasi terhadap infeksi dan kerusakan jaringan. Peningkatan neutrophil juga merupakan bukti konsep inflamasi terkait kanker yang menginduksi perkembangan tumor.

Peradangan ini memainkan peran penting dalam pertumbuhan, invasi, angiogenesis, dan metastasis tumor dan diakui sebagai ciri khas perkembangan tumor. Peradangan terkait kanker tidak hanya mengacu pada reaksi imun lokal di lokasi tumor tetapi juga peradangan sistemik, yang meliputi sitokin yang bersirkulasi, protein inflamasi kecil, sel imun yang bersirkulasi, dan protein fase akut. Ada bukti bahwa respons inflamasi sistemik dikaitkan dengan perkembangan tumor melalui mutasi genetik, modifikasi epigenetik, metastasis tumor, dan proliferasi sel tumor. Neutrofil berperan dalam angiogenesis tumor melalui produksi faktor proangiogenik, yang berkontribusi pada adhesi dan penyemaian pada tempat yang jauh. Selain itu, neutrofilia dapat menahan sistem kekebalan dengan menghambat efek sitolitik sel kekebalan. Trombosit, yang dapat direkrut oleh sel tumor, dapat melindungi sel tumor

dari reaksi kekebalan dan memfasilitasi penyebarannya. Sebaliknya, limfosit, sebagai komponen dasar dari sistem imun adaptif dan bawaan, sangat penting dalam memberikan imunitas antitumor. Secara khusus, sel T CD4 + dan CD8 + mengenali antigen tumor dan telah terbukti menginduksi apoptosis sel tumor. Dalam hal ini, peningkatan NLR, sebagai akibat dari peningkatan jumlah neutrofil atau penurunan jumlah limfosit, dapat mencerminkan tumor terkait peradangan sistemik, seperti PLR.

Karena telah diakui bahwa terdapat interaksi kompleks antara tumor dan respons inflamasi, penelitian semakin berfokus pada penggunaan biomarker inflamasi untuk memprediksi aktivitas tumor. Sejumlah studi klinis telah mengeksplorasi nilai prognostik biomarker inflamasi seperti NLR dan PLR dalam hasil pengobatan dan prognosis kanker, termasuk kanker paru-paru, karsinoma hepatoseluler, kanker kolorektal, kanker payudara, dan kanker prostat. Selain itu, NLR dan PLR yang lebih tinggi dikaitkan dengan prognosis yang lebih buruk (16,17)