

Hubungan Nilai Rasio Neutrofil-Limfosit Pra Pembedahan dengan Prognosis Kanker Ovarium Jenis Epitelial di RSUP Dr.Sardjito

Rifqi¹, Muhammad Lutfi², Heru Pradhatmo³

^{1,2,3}Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada
RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta
Korespondensi: rifqi29ers@gmail.com

Submisi: 24 April 2021; Revisi: 22 Agustus 2023; Penerimaan: 25 Agustus 2023

ABSTRACT

Background: Ovarian cancer is one of the most common and deadly malignancies in women. The incidence of ovarian cancer in Indonesia reaches 15 in 100,000 and ranks the fifth leading cause of cancer death in women in Indonesia. More than 75% of ovarian cancer patients are diagnosed at an advanced stage. After undergoing primary treatment, 50% of patients will relapse within 1 year, and the 5-year survival rate is less than 50%. In general, the prognosis of epithelial ovarian cancer is independently influenced by the stage at initial diagnosis, histological type and grade, and the maximum residual diameter after cytoreductive surgery. The neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), a predictor of inflammatory status, has been shown to be an effective prognostic marker for most malignancies, including ovarian malignancy. High RNL values reflect a trend towards increased pro-tumor inflammation and decreased anti-tumor immune capacity.

Objective: To determine the correlation between pre-surgery neutrophils-lymphocytes ratio (NLR) with the prognosis of epithelial ovarian cancer in ovarian cancer patients at RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta.

Method: This study was a prognostic test with a retrospective cohort design involving 106 ovarian cancer patients at RSUP Dr.Sardjito who met the inclusion criteria. The data source comes from secondary data taken from the Medical Record Installation in the period January 2016 to March 2019.

Results and Discussion: Among 106 subjects, the mean age of the patients was 48.58 with 69.8% of the subjects being multiparous. A total of 50.94% of subjects were found in advanced stages (III and IV) and 71.7% were high grade tumors. The relative risk of subjects with $NLR \geq 3.1$ who experienced Progression Free Survival (PFS) <12 months was 9.896 (95% CI = 1.646-101.413; $p = 0.003$). Analysis of the correlation between age, body mass index, parity, preoperative CA-125 levels, tumor stage and grade with NLR showed that statistically and clinically only tumor stage had a significant relationship with NLR (RR = 1.618, 95% CI = 1.179-2.220, $p = 0.002$). Analysis of the correlation between age, body mass index, parity, preoperative CA-125 levels, tumor stage and grade with PFS showed that statistically and clinically only stage had a significant relationship with PFS (RR 3.370, 95% CI = 1.187-9.573, $p = 0.012$). The results of multivariate analysis showed that clinically and statistically only NLR and tumor stage were associated with PFS.

Conclusion: Preoperative RNL > 3.1 associated with the incidence of PFS <12 months in epithelial ovarian cancer patients at Dr. Sardjito. Epithelial ovarian cancer patients with RNL > 3.1 and advanced stage experienced PFS <12 months.

Keywords: Epithelial ovarian cancer, Neutrophil-Lymphocyte Ratio, progression free survival

ABSTRAK

Latar Belakang: Kanker ovarium merupakan salah satu keganasan pada perempuan yang paling sering dan mematikan. Angka kejadian kanker ovarium di Indonesia mencapai 15 per 100.000 dan menempati urutan kelima penyebab kematian terbanyak akibat kanker pada wanita di Indonesia. Lebih dari 75% pasien kanker ovarium terdiagnosis pada stadium lanjut. Setelah menjalani tatalaksana primer, 50% pasien akan mengalami rekurensi dalam waktu 1 tahun, dan angka 5 *years survival rate* kurang dari 50%. Secara umum, prognosis kanker ovarium epitelial secara independen dipengaruhi oleh stadium, tipe dan derajat histologis, serta diameter residu maksimum setelah operasi sitoreduktif. Rasio neutrofil-limfosit (RNL), suatu prediktor status inflamasi, telah terbukti menjadi penanda prognostik yang efektif untuk sebagian keganasan, termasuk keganasan ovarium. Nilai RNL yang tinggi menggambarkan kecenderungan peningkatan inflamasi pro-tumor dan penurunan kapasitas imun anti-tumor.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) pra pembedahan primer dengan prognosis kanker ovarium epitelial pada pasien kanker ovarium di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian uji prognosis dengan rancangan kohort retrospektif yang melibatkan 106 penderita kanker ovarium di RSUP Sardjito yang memenuhi kriteria inklusi. Sumber data berasal dari data sekunder yang diambil dari Instalasi Catatan Medik (ICM) dalam kurun waktu Januari 2016 sampai dengan Maret 2019.

Hasil dan Pembahasan: Dari 106 subjek, didapatkan rerata usia pasien adalah 48.58 dengan 69.8% subjek merupakan multipara. Sebanyak 50.94% subyek didapatkan dalam stadium lanjut (III dan IV) dan 71.7% merupakan tumor *high grade*. Risiko relatif subyek dengan $RNL \geq 3,1$ yang mengalami *Progression Free Survival* (PFS) ≤ 12 bulan adalah sebesar 9.896 (CI 95% = 1.646-101.413, $p = 0.003$). Analisis hubungan antara umur, indeks massa tubuh, paritas, kadar CA-125 pre operatif, stadium, dan tumor *grade* dengan RNL menunjukkan bahwa secara statistik maupun klinis hanya stadium

yang memiliki hubungan yang bermakna dengan RNL (RR = 1.618, CI 95% = 1.179-2.220, p = 0.002). Analisis hubungan antara umur, indeks massa tubuh, paritas, kadar CA-125 pre operatif, stadium, dan tumor *grade* dengan PFS menunjukkan bahwa secara statistik maupun klinis hanya stadium yang memiliki hubungan yang bermakna dengan PFS (RR = 3.370, CI 95% = 1.187-9.573, p = 0.012). Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa secara bersamaan RNL > 3.1 dan stadium lanjut berhubungan dengan PFS secara klinis maupun statistik.

Kesimpulan: RNL pra pembedahan > 3.1 berhubungan dengan kejadian PFS <12 bulan pada pasien kanker ovarium epitelial di RSUD Dr. Sardjito. Pasien kanker ovarium epitelial dengan RNL > 3.1 dan stadium lanjut mengalami PFS < 12 bulan.

Kata Kunci: Kanker ovarium epitelial, Rasio Neutrofil-Limfosit, progression free survival

PENDAHULUAN

Kanker ovarium merupakan salah satu keganasan pada perempuan yang paling sering dan mematikan, diperkirakan terdapat lebih dari 200.000 kasus baru dan 150.000 kematian setiap tahunnya di seluruh dunia.¹ Di Indonesia kanker ovarium menduduki peringkat ke-10 dengan insidensi 4,38% (13.310 kasus baru) dari 35 jenis kanker yang dilaporkan dan jumlahnya terus meningkat tiap tahun dengan angka kematian 4.41%.^{2,3} Di RSUD Dr. Sardjito Yogyakarta, kanker ovarium menduduki peringkat ke lima dari seluruh kanker yang terdiagnosis pada tahun 2008-2014 dengan angka kejadian 6,8% atau 692 kasus dan peringkat ke tiga dari seluruh kanker pada wanita. Setelah menjalani tatalaksana primer, 50% akan kambuh dalam waktu 1 tahun, dan angka bertahan hidup 5 tahun secara keseluruhan kurang dari 50%.^{1,4}

Secara umum, prognosis kanker ovarium epitelial dipengaruhi oleh stadium pada saat awal didiagnosis, tipe dan derajat histologis, serta diameter residu maksimum pasca pembedahan sitoreduktif.⁵ Akhir-akhir ini ditemukan banyak bukti yang menjelaskan peran inflamasi di dalam keganasan. Rasio Neutrofil-Limfosit, yang merupakan suatu prediktor status inflamasi, telah terbukti menjadi penanda prognostik yang efektif untuk sebagian keganasan. Nilai RNL yang tinggi menggambarkan kecenderungan peningkatan *pro-tumor inflammation* dan penurunan *anti-tumor immune capacity*.¹

Meskipun saat ini *Overall Survival Rate* (OS) merupakan standar kriteria untuk evaluasi perjalanan terapi keganasan, *Progression Free Survival Rate* (PFS) dapat digunakan sebagai *primary endpoint* oleh karena indikator ini dapat memberikan penilaian awal tentang aktivitas terapi antitumor, membutuhkan ukuran sampel yang lebih kecil, dan

tidak terpengaruh oleh terapi *post-progression*.^{6,7} Dengan demikian, penulis tertarik untuk mengetahui hubungan antara RNL pra pembedahan dengan kanker ovarium, khususnya jenis epitelial, dilihat dari *Progression-Free Survival Rate* (PFS) di tahun pertama sehingga dapat memperkirakan prognosis dan menentukan langkah-langkah penatalaksanaan.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian uji prognosis dengan rancangan kohort retrospektif pada populasi pasien kanker ovarium jenis epitelial yang menjalani pembedahan primer di RSUD Dr. Sardjito dari Januari 2016 sampai dengan Maret 2019 yang memenuhi kriteria inklusi. Sumber data diperoleh dari Instalasi Catatan Medik (ICM) RSUD Dr. Sardjito. Adapun kriteria inklusi pada penelitian ini adalah: 1) Pasien kanker ovarium jenis epitelial yang terkonfirmasi melalui histopatologi pasca pembedahan primer di RSUD Dr. Sardjito dari Januari 2016 sampai dengan Maret 2019, dan 2) Data lengkap mengenai klinis, laboratorium pra pembedahan primer, pencitraan, histopatologi pasca pembedahan, dan rekam perjalanan penyakit setelah tatalaksana primer; sedangkan kriteria eksklusi pada penelitian ini diantaranya adalah: 1) Riwayat terapi preoperatif, seperti radioterapi atau kemoterapi neoadjuvant, 2) Terdapat keganasan lain yang bersamaan atau riwayat keganasan sebelumnya dalam 5 tahun terakhir, 3) Pasien yang menjalani debulking yang tidak optimal, 4) Riwayat penyakit autoimun atau penggunaan steroid, 5) Riwayat gangguan hematologi atau pengobatan yang dapat mengakibatkan pengikatan RNL, misalnya penggunaan agen-agen hematopoetik seperti *granulocyte colony-stimulating factor*, dalam 1 bulan sebelum operasi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

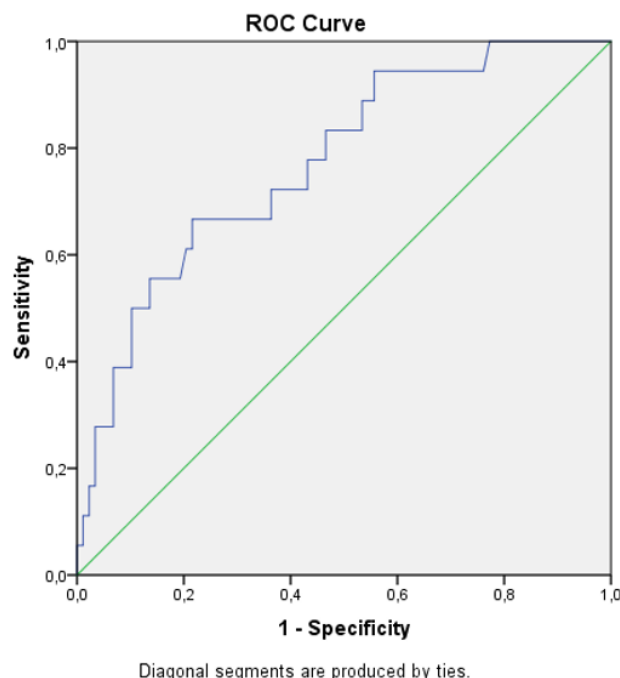
Subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi adalah sebanyak 106 subyek. Dari 106 subjek, sebagian besar berusia > 40 tahun dengan rerata usia 48.58, usia terendah 28 tahun, dan usia tertinggi 76 tahun. Status paritas subyek sebagian besar adalah multipara, yaitu sebanyak 69.8%. Dari 106 subjek penelitian, sebanyak 50.94% mengalami stadium lanjut (III dan IV), sedangkan pada karakteristik tumor 71.7% merupakan tumor *high grade*. Karakteristik dasar pasien terangkum di dalam tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Subyek

Variabel	N	%
RNL		
≥ 3.1	67	63.20
< 3.1	39	36.79
Umur		
≥ 40 Tahun	91	85.85
< 40 Tahun	15	14.15
IMT		
≥ 30	12	11.32
< 30	94	88.68
Paritas		
Null	32	30.19
Para	74	69.81
CA-125		
≥ 35	94	88.68
< 35	12	11.32
Stadium		
III & IV	54	50.94
I & II	52	49.06
Tumor Grade		
High	76	71.70
Low	30	28.30
PFS		
< 12 Bulan	18	16.98
≥ 12 Bulan	88	83.02

Penentuan nilai batas Rasio Neutrofil- Limfosit (RNL) menggunakan analisis kurva *Receiving Operating Characteristic* (ROC) menghasilkan nilai batas 3.1 dengan *area under curve* (AUC) 0.771 dan nilai $p < 0.05$ (Gambar 1).

Analisis bivariat antara *Progression Free Survival Rate* (PFS) dengan RNL menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara RNL dengan PFS baik secara statistik maupun klinis ($p < 0.05$). Risiko relatif subyek dengan RNL ≥ 3.1 yang mengalami PFS < 12 bulan adalah sebesar 9.896 (CI 95% 1.646-101.413). Artinya, pasien dengan RNL ≥ 3.1 beresiko mengalami PFS < 12 bulan 9.896 kali dibandingkan dengan pasien dengan RNL < 3.1 (Tabel 2).



Gambar 1. Kurva ROC

Tabel 2. Hubungan Karakteristik Responden dengan Kejadian *Drop Out* Kontrasepsi

Variabel	PFS		Total	RR	95% CI	P
	< 12	≥ 12				
RNL						
≥ 3.1	17	50	67	9.896	1.646-101.413	0.003
< 3.1	1	38	39	1		

Analisis mengenai hubungan beberapa variabel luar dengan RNL menunjukkan bahwa secara statistik maupun klinis hanya stadium yang memiliki hubungan yang bermakna dengan RNL (RR 1.618; 95% CI 1.179-2.220; $p = 0.002$) (Tabel 3).

Analisis antara variabel luar dengan PFS menunjukkan bahwa secara statistik maupun klinis hanya stadium yang memiliki hubungan yang bermakna dengan PFS (RR 3.370, CI 95% = 1.187-9.573, $p < 0.05$) (Tabel 4).

Variabel dengan nilai $p < 0.25$ pada uji bivariat, yaitu RNL, paritas, stadium tumor dan tumor grade, dilanjutkan dengan analisis multivariat dengan menggunakan analisis Regresi Logistik. Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa secara bersamaan RNL > 3.1 dan stadium lanjut berhubungan dengan kejadian PFS < 12 bulan secara klinis maupun statistik (Tabel 5).

Tabel 3. Hubungan antara Variabel Luar dan RNL

Variabel	RNL		Total	RR	95% CI	P	
	≥ 3.1	%					< 3.1
Umur							
≥ 40 Tahun	57	62.94	34	37.36	91	0.940	0.764
< 40 Tahun	10	66.67	5	33.33	15	1	
IMT							
≥ 30	7	58.33	5	41.67	12	0.914	0.710
< 30	60	63.83	34	36.17	94	1	
Paritas							
Null	22	68.75	10	31.25	32	1.131	0.436
Para	45	60.81	29	39.19	74	1	
CA-125							
≥ 35	62	65.96	32	34.04	94	1.583	0.100
< 35	5	41.67	7	58.33	12	1	
Stadium							
III & IV	42	77.78	12	22.22	54	1.618	0.002
I & II	25	48.08	27	51.92	52	1	
Tumor Grade							
High	51	67.11	25	32.89	76	1.258	0.185
Low	16	53.33	14	46.67	30	1	

Tabel 4. Hubungan antara Variabel Luar dan PFS

Variabel	PFS		Total	RR	95% CI	P	
	< 12	%					≥ 12
Umur							
≥ 40 Tahun	15	16.48	76	83.52	91	0.824	0.717
< 40 Tahun	3	20.00	12	80.00	15	1	
IMT							
≥ 30	2	16.67	10	83.33	12	0.979	1.000
< 30	16	17.02	78	82.98	94	1	

Variabel	PFS				Total	RR	95% CI	P
	< 12	%	≥ 12	%				
Paritas								
Null	2	6.25	30	93.75	32	0.289	0.071-1.184	0.053
Para	16	21.62	58	78.38	74	1		
CA-125								
≥ 35	16	17.02	78	82.98	94	1.021	0.267-3.906	1.000
< 35	2	16.67	10	83.33	12	1		
Stadium								
III & IV	14	25.93	40	74.07	54	3.370	1.187-9.573	0.012
I & II	4	7.69	48	92.31	52	1		
Tumor Grade								
High	15	19.74	61	80.26	76	1.974	0.615-6.330	0.229
Low	3	10.00	27	90.00	30	1		

Tabel 5. Analisis Multivariat

	Total	RR	95% CI	P
RNL				
≥ 3,1	10,142	7,961	5,842-10,080	0,032
< 3,1	1	1		
Paritas				
Null	0,177	0,216	-1,377-1,810	0,127
Para	1	1		
Stadium				
III & IV	2,728	2,397	1,107-3,686	0,033
I & II	1	1		
Tumor Grade				
High	1,897	1,740	0,299-3,181	0,384
Low	1	1		

Rasio Neutrofil terhadap Limfosit (RNL) telah dikemukakan sebagai sebuah indikator baru terhadap inflamasi sistemik pada berbagai penyakit dimana hal ini memiliki nilai prognostik yang signifikan dalam berbagai keganasan. Pada penelitian ini, penentuan nilai *cut off* untuk RNL pre operatif didapatkan dengan menggunakan ROC curve yang menghasilkan nilai *cut off* RNL adalah 3.1 dengan sensitivitas dan spesifisitasnya terhadap *progression free survival rate* (PFS) masing-masing sebesar 94.4% dan 43.2%. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian-penelitian sebelumnya pada populasi etnis Asia yang menyebutkan bahwa umumnya pasien

kanker ovarium memiliki RNL > 3.⁸⁻¹¹ Pada sebuah penelitian yang menilai hubungan RNL pre operatif dengan histopatologi tumor adneksa menyatakan bahwa nilai RNL > 3.35 merupakan prediktor untuk keganasan ovarium.¹² Hasil analisis karakteristik dasar subyek pada penelitian kami menunjukkan 60.38% subyek mempunyai nilai RNL > 3,1.

Sebagian besar usia subyek pada populasi penelitian ini adalah > 40 tahun (mean 48.58 tahun), yakni sebanyak 85.85% subyek. Hal ini sesuai dengan data yang menunjukkan bahwa prevalensi kanker ovarium jenis epitelial meningkat mulai umur 40 tahun dan mencapai puncaknya di usia 70 tahun.^{13,14} Kadar CA-125 serum pada populasi penelitian ini sebagian besar memiliki nilai > 35 U/ml. Hal ini dikarenakan seluruh sampel penelitian merupakan pasien dengan keganasan ovarium jenis epitelial. Yildirim dkk, menyatakan tujuh puluh persen (70%) wanita dengan kanker ovarium terdiagnosis pada stadium III dan IV. Hal ini dikarenakan pada stadium awal, kanker ini tidak menunjukkan gejala sehingga sebagian besar kasus terdeteksi pada stadium lanjut.¹² Pada penelitian ini didapatkan 50.94% pasien berada pada stadium lanjut (III dan IV) dan 49.06% pada stadium awal (I dan II). Hal ini dapat dipahami oleh karena sebagian pasien dengan stadium lanjut hanya menjalani *incomplete surgical staging*, sehingga tidak memenuhi kriteria inklusi penelitian ini. *Tumor grade* pada populasi subyek penelitian ini mayoritas merupakan tumor *high*

grade (71.70%). Hal ini sesuai dengan prevalensi kanker ovarium epitelial dimana yang paling banyak adalah *tumor grade 2 dan 3 (>50%)* dengan tumor serous *high grade* (HGSC) menyumbang 70% dari seluruh tumor epitelial ovarium, diikuti dengan endometrioid 10%, *clear cell* 10%, *muscinous* 3% dan *low grade serous carcinoma* <3%.^{15,16}

Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) merekomendasikan PFS sebagai *primary end point* oleh karena indikator ini dapat memberikan penilaian awal tentang aktivitas antitumor, membutuhkan ukuran sampel yang lebih kecil, dan tidak terpengaruh oleh terapi *post-progression*.^{6,7} Pada penelitian ini, PFS tahun pertama dipilih sebagai *cut off point* waktu, sesuai dengan ketersediaan data dan kesulitan dalam melakukan konfirmasi data kepada subyek (misalnya, alamat telepon yang tidak sesuai) yang mempengaruhi peneliti dalam pengumpulan data. Pada penelitian ini, PFS subyek penelitian pada tahun pertama sebesar 83.02%, yang artinya 83.02% dari total subyek penelitian tidak mengalami rekurensi penyakit dalam 12 bulan pertama dihitung dari waktu dilakukan tatalaksana awal. Penelitian-penelitian sebelumnya menyatakan bahwa pasien-pasien kanker ovarium yang menjalani *complete surgical staging* dan kemoterapi berbasis platinum, baik itu dengan regimen Cisplatin-Paclitaxel maupun Cisplatin-Cyclophosphamide, memiliki PFS berkisar antara 13-18 bulan, dimana regimen Cisplatin-Paclitaxel memiliki PFS yang lebih baik.^{17,18}

Neutrofil dan limfosit sangat penting dalam proses pertumbuhan, invasi, dan metastasis tumor. NLR menjadi faktor prognostik yang menjanjikan karena mudah didapat dari pemeriksaan darah rutin tanpa biaya tambahan dan perubahannya dapat dengan mudah terdeteksi selama proses tatalaksana kanker ovarium. Beberapa meta-analisis menyatakan terdapat hubungan antara RNL dengan PFS, diantaranya adalah yang dilakukan oleh Chen di tahun 2017 dengan melibatkan 7 studi. Studi ini menyatakan bahwa RNL yang tinggi berhubungan signifikan terhadap PFS yang buruk jika dibandingkan dengan RNL yang rendah terutama pada kelompok ras Asia ($p = 0.04$). Studi meta-analisis lain dilakukan oleh Huang di tahun yang sama dengan melibatkan 12 studi (3,854 pasien), menyatakan bahwa NLR yang tinggi sebelum tatalaksana berhubungan

signifikan dengan OS yang buruk (HR: 1.69, CI 95% 1.29-2.22) dan PFS yang lebih pendek (HR 1.63, CI 95% 1.27-2.09). Peningkatan RNL juga berhubungan secara bermakna dengan stadium FIGO yang lanjut (OR 2.32, CI 95% 1.79-3.00), kadar CA-125 yang lebih tinggi (OR 3.33, CI 95% 2.43-4.58), asites yang lebih ekstensif (OR 3.54, CI 95% 2.31-5.42) dan respon kemoterapi yang lebih rendah (OR 0.53, CI 95% 0.40-0.70).^{1,4} Hal ini mendukung hasil penelitian kami yang mendapatkan bukti bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara RNL dengan PFS ($p < 0.05$), baik secara statistik maupun klinis. Nilai risiko relatif (RR) subyek dengan RNL > 3.1 yang mengalami PFS <12 bulan adalah sebesar 9.896 yang berarti pasien dengan RNL > 3.1 berisiko 9.896 kali lebih besar untuk mengalami PFS <12 bulan dibandingkan dengan pasien dengan RNL <3,1. Hasil penelitian ini mendukung penelitian-penelitian terdahulu pada populasi ras Asia, bahwa RNL yang tinggi (> 3.1) berhubungan secara signifikan dengan PFS yang buruk, yaitu kejadian rekurensi maupun kematian kurang dari 12 bulan.

Hasil analisis bivariat antara stadium dengan PFS menunjukkan bahwa secara statistik maupun klinis stadium kanker ovarium memiliki hubungan yang bermakna dengan PFS dengan nilai risiko relatif sebesar 3.37 dan CI 95% 1.187-9.573 ($p = 0.012$), yang artinya pasien dengan stadium III dan IV memiliki risiko 3.37 kali untuk memiliki PFS yang buruk (<12 bulan). Begitu pula pada hasil analisis hubungan antara stadium dengan RNL, secara statistik maupun klinis stadium memiliki hubungan yang bermakna dengan peningkatan RNL dengan nilai risiko relatif sebesar 1.618 dan CI 95% 1.179-2.220 ($p = 0.002$), yang artinya pasien dengan stadium III dan IV memiliki risiko 1.618 kali untuk memiliki RNL tinggi. Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Wei di tahun 2017 yang menyatakan bahwa stadium penyakit sebagai faktor prognostik independen paling jelas dalam hal PFS (stadium I versus stadium IIA versus stadium IIB, *Hazard Ratio* (HR): 1 versus 4 versus 6.1, $P < 0.05$) dan OS (stadium I versus stadium II, HR: 1 versus 2.1, $P < 0.05$).¹⁹ Penelitian oleh Nomelini di tahun 2018 menyatakan bahwa NLR <3 berhubungan dengan tumor ovarium Stadium I dan II ($p = 0.0053$), sehingga menunjukkan prognosis yang lebih baik.²⁰

Pada analisis hubungan antara *tumor grade* dengan RNL didapatkan bahwa secara klinis maupun statistik tidak terdapat hubungan antara *tumor grade* dengan RNL, akan tetapi subyek dengan tumor *high grade* memiliki peluang lebih besar yakni sebesar 1.258 kali untuk memiliki RNL > 3.1 dibandingkan subyek dengan tumor *low grade*. Demikian pula pada analisis hubungan antara *tumor grade* dengan PFS didapatkan bahwa secara klinis maupun statistik tidak terdapat hubungan antara *tumor grade* dengan PFS, akan tetapi tumor *high grade* memiliki peluang lebih besar yakni sebesar 1.974 kali untuk mengalami PFS <12 bulan dibandingkan dengan tumor *low grade*. Secara umum, prognosis kanker ovarium epitelial secara independen memang dipengaruhi oleh stadium pada saat awal didiagnosis, tipe dan derajat histologis, serta diameter residu maksimum setelah operasi sitoreduktif.⁵

Pada analisis hubungan antara kadar CA-125 pra pembedahan dengan PFS didapatkan bahwa secara klinis maupun statistik tidak terdapat hubungan antara kadar CA-125 pra pembedahan dengan PFS, akan tetapi kadar Ca-125 pra pembedahan sebesar > 35 U/ml memiliki peluang lebih besar yakni sebesar 1,021 kali untuk mengalami PFS <12 bulan jika dibandingkan dengan kadar CA-125 < 35 U/ml. Hal yang sama juga didapatkan pada analisis antara CA-125 dengan RNL, dimana didapatkan bahwa secara klinis maupun statistik tidak terdapat hubungan antara kadar CA-125 pra pembedahan dengan RNL, namun kadar Ca-125 pra pembedahan > 35 U/ml memiliki peluang lebih besar yakni sebesar 1,583 kali untuk memiliki RNL > 3.1 jika dibandingkan dengan kadar Ca-125 < 35 U/ml. Hal ini sesuai dengan beberapa studi sebelumnya yang menyatakan bahwa CA-125 berkorelasi dengan PFS secara signifikan. CA-125 juga berkorelasi secara positif terhadap hitung limfosit dan berbanding terbalik terhadap *neutrophilic growth factor* dan, dengan demikian, menunjukkan bahwa tumor menghasilkan CA-125 dan faktor pertumbuhan neutrofil.²⁰

Penelitian kami menyatakan bahwa baik secara statistik maupun klinis tidak terdapat hubungan antara usia saat dilakukan pembedahan dengan PFS (RR 0.824, CI 95% 0.271-2.508, $p=0.717$) dan RNL (RR 0.940, CI 95% 0.635-1.390, $p=0,764$). Hal ini berbeda dengan penelitian-penelitian terdahulu,

salah satunya yang dilakukan oleh Klar dkk yang menyatakan bahwa usia muda tampak memiliki PFS yang lebih baik (HR 0.86, CI 95%: 0.72-1.03) dan OS yang lebih baik (HR 0.73; CI 95%: 0.59-0.91). PFS pada pasien usia <40 tahun memiliki median PFS 28.9 bulan dan median OS 75.3 bulan, sedangkan PFS pada pasien >40 tahun adalah 18.1 bulan dan OS 45.7 bulan.²¹ IMT pasien saat dilakukan pembedahan juga diketahui tidak berhubungan dengan PFS maupun RNL. Berbeda dengan penelitian-penelitian lain, dimana sebuah studi meta-analisis mengenai hubungan IMT dengan survival kanker ovarium menemukan bahwa obesitas memiliki OS 10-12% lebih buruk di antara wanita dengan kanker ovarium dan hasilnya juga sama untuk PFS dan *ovarian cancer-specific mortality* dengan *pooled Hazard Ratio* sebesar 1.1 (CI 95%: 0.99–1.23) untuk PFS (95% CI: 0.99–1.23) dan 1.12 (95% CI: 1.01–1.26) untuk OS.²² Pada penelitian lain dikatakan bahwa IMT tidak berhubungan dengan OS²¹. Hal ini dapat dipahami oleh karena perbedaan pada karakteristik subyek penelitian dan periode PFS yang dinilai.

Penelitian kami menyatakan bahwa secara statistik maupun klinis jumlah paritas tidak berhubungan dengan PFS (RR 0.289, CI 95%, $p=0.053$) dan RNL (RP 1.583), akan tetapi nullipara memiliki peluang lebih besar yakni sebesar 1,131 kali untuk memiliki RNL > 3.1 dibandingkan dengan multipara. Sebuah studi menyatakan *Overall Survival* (OS) meningkat signifikan pada pasien kanker ovarium epitelial stadium lanjut dengan status paritas multipara. Pasien kanker ovarium epitelial stadium lanjut dengan paritas 2-5 dan lebih dari 5 memiliki OS masing-masing sebesar 1,7 dan 2,3 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien nulipara. Paritas memiliki efek jangka panjang terhadap penanda inflamasi saat menopause yang kemungkinan berkontribusi dalam menurunkan risiko kanker ovarium. Melahirkan anak dapat mengurangi kejadian immunosupresi yang dapat menyebabkan penyebaran tumor dan, dengan demikian, melawan inflamasi sistemik terkait dengan penuaan.²³

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa secara bersamaan RNL dan stadium berhubungan dengan PFS baik secara klinis maupun statistik. Ini dapat diartikan bahwa ketika pasien dengan kanker ovarium epitelial memiliki RNL > 3.1 dan stadium lanjut (III dan IV), maka akan mengalami *progression free survival* <12 bulan.

KESIMPULAN DAN SARAN

Rasio Neutrofil-Limfosit pra pembedahan > 3.1 menyebabkan kejadian *Progression Free Survival* <12 bulan pada pasien kanker ovarium epitelial yang menjalani pembedahan primer dan kemoterapi berbasis platinum. Pasien kanker ovarium epitelial dengan RNL > 3.1 dan stadium lanjut mengalami PFS < 12 bulan.

DAFTAR PUSTAKA

- Huang QT, Zhou L, Zeng WJ, Ma QQ, Wang W, Zhong M, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 41(6): 2411–8.
- Apri S, Desi YMA. Faktor-Faktor Determinat Terjadinya Kanker Ovarium Di Rumah Sakit Umum Daerah Abdoel Mpelok Provinsi Lampung 2015. P- Issn 2086-3071, E-Issn 2443-0900. 2016; 7(2): 79–87.
- IARC. Indonesia - Global Cancer Observatory. *Globocan*. 2020; 858: 1–2.
- Chen S, Zhang L, Yan G, Cheng S, Fathy AH, Yan N, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a potential prognostic biomarker in patients with ovarian cancer: A meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2017; 2017.
- Berek J, Crum C, Friedlander M. FIGO Cancer Report 2015: Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Elsevier. 2015; 131(October): S111–22.
- Hess LM, Brnabic A, Mason O, Lee P, Barker S. Relationship between progression-free survival and overall survival in randomized clinical trials of targeted and biologic agents in oncology. *J Cancer*. 2019; 10(16): 3717–27.
- Paoletti X, Lewsley LA, Daniele G, Cook A, Yanaihara N, Tinker A, et al. Assessment of Progression-Free Survival as a Surrogate End Point of Overall Survival in First-Line Treatment of Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw open*. 2020; 3(1): e1918939.
- Chen G, Zhu L, Yang Y, Long Y, Li X, Wang Y. Prognostic Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Ovarian Cancer : A Meta-Analysis. 2018; 17: 1–8.
- Feng Z, Wen H, Bi R, Ju X, Chen X, Yang W, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive and prognostic factor for high-grade serous ovarian cancer. *PLoS One*. 2016; 11(5): 1–9.
- Miao Y, Yan Q, Li S, Li B, Feng Y. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are predictive of chemotherapeutic response and prognosis in epithelial ovarian cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. 2016; 17: 33–40.
- Zhang W, Liu K, Hu G, Liang W. Preoperative platelet /lymphocyte ratio is a superior prognostic factor compared to other systemic inflammatory response markers in ovarian cancer patients. *Tumor Biol*. 2015.
- Yildirim et al. Differentiation between benign and malignant ovarian masses in the preoperative period using neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios. *Mol Clin Oncol*. 2015; 3(2): 317–21.
- Hoffman B et al. *Williams Gynecology 3rd Edition: Chapter 35 Epithelial Ovarian Cancer*. 3rd ed. McGraw Hill Education; 2016. 735–755 p.
- Webb PM, Leader G, Jordan SJ, Head T, Causes C. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology Epidemiology of epithelial ovarian cancer*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016; 1–12.
- Cho K. Ovarian Cancer. *Annu Rev Pathol*. 2010; (4): 287–313.
- Javadi S, Ganeshan DM, Qayyum A, Iyer RB, Bhosale P. Ovarian cancer, the revised FIGO staging system, and the role of imaging. *Am J Roentgenol*. 2016; 206(6): 1351–60.
- McGuire W, Hoskins W, Brady M, Kucera P, Partidge E, Look K, et al. Cyclophosphamide and Cisplatin Compared with Paclitaxel and Cisplatin in Patients with Stage III and Stage IV Ovarian Cancer. 2013; 334(1): 1–6.
- Oza AM, Castonguay V, Tsoref D, Diaz-Padilla I, Karakasis K, Mackay H, et al. Corrigendum: Progression-free survival in advanced ovarian cancer: A canadian review and expert panel perspective. *Curr Oncol*. 2011; 18(6): 303.
- Wei W, Li N, Sun Y, Li B, Xu L, Wu L. Clinical outcome and prognostic factors of patients with earlystage epithelial ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017; 8(14): 23862–70.
- Nomellini R, Chiovato A, Abdulmassih F, Da Silva R, Tavares-Murta B, Murta E. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet count as prognostic factors in ovarian malignancies. *J Cancer Res Ther*. 2018; 15(6): 1226–30.
- Klar M, Hasenburg A, Hasanov M, Hilpert F, Meier W, Pfisterer J, et al. Prognostic factors in young ovarian cancer patients: An analysis of four prospective phase III intergroup trials of the AGO Study Group, GINECO and NSGO. *Eur J Cancer [Internet]*. 2016; 66: 114–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.07.014>

22. Nagle CM, Dixon SC, Jensen A, Kjaer SK, Modugno F, DeFazio A, et al. Obesity and survival among women with ovarian cancer: Results from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Br J Cancer*. 2015; 113(5): 817–26.
23. Nezhad AK, Ebrahimi V, Ahmadpour F, Momtahan M, Robati M, Saraf Z, et al. Parity as a Prognostic Factor in Patients with Advanced-Stage Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Manag Res*. 2020; 12: 1447–56.