

Hubungan Nilai Rasio Platelet-Limfosit Pra Pembedahan pada Kanker Ovarium Epitelial dengan Respon Kemoterapi Berbasis Platinum di RSUP Dr. Sardjito

Prayuna Putra¹, Muhammad Lutfi², Heru Pradjatmo³

^{1,2,3}Departemen Obstetri dan Ginekologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada
Korespondensi: preyputra@yahoo.com

Submisi: 5 Maret 2024; Revisi: 30 Desember 2024; Penerimaan: 30 Desember 2024

ABSTRACT

Background: The inflammatory response has a significant relationship to the prognostic value of a malignancy. Platelet-lymphocyte ratio (RPL) as the inflammatory markers in malignancy is a predictor of prognosis of cancer patients.

Objective: To determine the relationship between pre-surgical RPL and platinum-based chemotherapy response in epithelial ovarian cancer at DR. Sardjito Hospital.

Method: Retrospective cohort study to assess the relationship between pre-surgical RPL and risk factors on platinum-based chemotherapy response in epithelial ovarian cancer patients.

Results and Discussion: The cut-off value of pre-surgical RPL was 203 with sensitivity and specificity=76.2%, AUC value=0.786, and accuracy=76.2%. There was a significant association between pre-surgical RPL and chemotherapy response in epithelial ovarian cancer patients, $p=0.001$, $RR(CI95\%)=3.200(1.815-5.640)$. There was a significant association between histology type and chemotherapy response, $p=0.001$, $RR(CI95\%)=2.384(1.424-3.989)$.

Conclusion: The incidence of resistant platinum-based chemotherapy in epithelial ovarian cancer patients was significantly higher in pre-surgical RPL value ≥ 203 and serous histology type (modification effect).

Keywords: pre-surgical RPL, platinum-based chemotherapy response, epithelial ovarian cancer

ABSTRAK

Latar Belakang: Respon inflamasi memiliki hubungan yang signifikan terhadap nilai prognostik dari suatu keganasan. Rasio platelet-limfosit (RPL) sebagai salah satu penanda inflamasi pada keganasan sehingga menjadi prediktor terhadap prognosis pasien kanker pada umumnya.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara RPL pra pembedahan dan respon kemoterapi berbasis platinum pada kanker ovarium epitelial di RSUP DR. Sardjito.

Metode: Penelitian kohort retrospektif untuk menilai hubungan antara RPL pra pembedahan dan faktor-faktor risiko terhadap respon kemoterapi berbasis platinum pada pasien kanker ovarium epitelial.

Hasil dan Pembahasan: Nilai *cut-off* RPL pra pembedahan adalah 203 dengan sensitivitas dan spesifitas=76,2%, nilai AUC=0,786, dan akurasi=76,2%. Ditemukan hubungan signifikan antara RPL pra pembedahan dan respon kemoterapi pada pasien kanker ovarium epitelial, $p=0,001$, $RR(CI95\%)=3,200(1,815-5,640)$. Terdapat hubungan yang signifikan antara jenis histologi dan respon kemoterapi, $p=0,001$, $RR(CI95\%)=2,384(1,424-3,989)$.

Kesimpulan: Kejadian resisten kemoterapi berbasis platinum pada pasien kanker ovarium epitelial signifikan lebih tinggi pada pasien dengan nilai RPL pra pembedahan ≥ 203 dan jenis histologi (efek modifikasi).

Kata kunci: RPL pra pembedahan, respon kemoterapi berbasis platinum, kanker ovarium epitelial

PENDAHULUAN

Kanker ovarium, merupakan kanker umum ke-8 yang paling sering terjadi pada wanita, dan secara global telah meningkat lebih dari 20% dimulai sejak tahun 2012. Pada tahun 2018, jumlah kasus baru yang terjadi pada kanker ovarium telah lebih dari 300.000. Di Indonesia Kanker ovarium merupakan kanker terbanyak ke-3 setelah kanker payudara dan serviks. Sekitar 19,6%-35% keganasan ovarium disebabkan oleh karena diferensiasi dari epitel.¹

Berbagai metode telah dikembangkan untuk dapat membantu dalam menegakkan diagnosis serta memprediksi prognosis dari keganasan pada kanker ovarium. Salah satunya adalah keterkaitan komunikasi silang antara kanker dengan sistem imun melalui peranan inflamasi yang terjadi pada kondisi keganasan. Respon inflamasi sendiri diketahui memiliki hubungan yang signifikan terhadap nilai prognostik dari suatu keganasan, sebagai contoh adanya infiltrasi sel limfosit di dalam lingkungan mikro tumor diketahui berkaitan dengan nilai prognosis yang lebih baik, sedangkan adanya peningkatan hitung platelet diketahui berhubungan dengan prognosis yang buruk.² Demikian pula dengan hubungan antara suatu keganasan terhadap rasio perbandingan kedua jenis sel tersebut. Rasio platelet limfosit (RPL) telah dibuktikan memiliki kemampuan sebagai prediktor inflamasi dari berbagai jenis keganasan seperti kanker payudara, pankreas dan serviks.^{3,4,5} Rasio platelet terhadap limfosit merupakan sebuah indikator yang dapat digunakan sebagai marker molekuler terkait inflamasi pro tumor yang diperantarai oleh platelet dan respon imun anti-tumor melalui peranan limfosit. Nilai RPL yang lebih tinggi dapat menjadi gambaran terjadinya kecenderungan peningkatan inflamasi pro tumor dan penurunan aktivitas respon imun yang diperantarai oleh limfosit.²

Pada penelitian ini, penulis ingin mengetahui hubungan antara RPL pra pembedahan pada kanker ovarium epitelial dengan respon kemoterapi berbasis platinum di RSUP Dr. Sardjito sehingga dapat memperkirakan prognosis dari pasien kanker ovarium dan menentukan langkah-langkah tatalaksana yang akan diberikan pada pasien.

METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan kohor retrospektif pada kelompok penderita kanker ovarium di RSUP Dr. Sardjito. Data penelitian bersumber dari data sekunder yang diambil dari Instalasi Catatan Medik (ICM) RSUP Dr. Sardjito dalam kurun waktu (2016-2022). Kriteria inklusi adalah pasien kanker ovarium epitelial yang terkonfirmasi melalui hasil pemeriksaan histopatologi pasca pembedahan primer dan menjalani kemoterapi berbasis platinum sebanyak 6 siklus (1 seri) di RSUP Dr. Sardjito dari (2016 - 2022). Data klinis yang lengkap dengan data laboratorium pra pembedahan, pencitraan, histopatologi pasca pembedahan, dan rekam perjalanan penyakit setelah tatalaksana primer. Sementara itu, kriteria eksklusi adalah sebagai berikut: 1. Riwayat terapi pra operasi, seperti radioterapi atau kemoterapi neoadjuvant, 2. Terdapat keganasan lain yang terkonfirmasi bersamaan atau riwayat keganasan sebelumnya dalam 5 tahun terakhir, 3. Riwayat penyakit autoimun atau penggunaan steroid, 4. Riwayat gangguan hematologi atau pengobatan yang dapat menyebabkan adanya peningkatan RPL seperti penggunaan agen hematopoetik dalam 1 bulan sebelum operasi.

Untuk menentukan nilai *cut off* RPL pada baseline yang dapat digunakan sebagai prediktor respon kemoterapi, dilakukan analisis dengan menggunakan kurva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) dan dilakukan penyesuaian dengan perhitungan sensitivitas serta spesifisitas berdasarkan tabel 2x2. Analisis bivariat digunakan untuk menganalisis hubungan antara dua variabel dengan menggunakan uji *Chi Square* dengan hasil dianggap signifikan apabila nilai $p < 0,05$. Apabila syarat *chi square* tidak terpenuhi, uji *Fisher's exact* digunakan sebagai pengganti. Analisis multivariat yang digunakan dalam penelitian ini adalah analisis regresi logistik. Uji regresi logistik dilanjutkan dengan melakukan konversi nilai Exp (B) atau OR ke RR disesuaikan dengan desain penelitian ini yaitu kohort. Dikatakan memiliki hasil yang signifikan apabila nilai $p < 0,05$. Selain itu, dilakukan analisis stratifikasi dengan uji Mantel-Haenszel untuk

menilai variabel perancu atau modifikasi efek. Rumus konversi OR menjadi RR.

Dalam penelitian ini, pihak peneliti juga tidak melakukan intervensi terhadap jenis tatalaksana dan terapi yang diterima oleh pasien, sehingga sekaligus menghindari kerugian yang mungkin dialami oleh subjek penelitian dan tidak melanggar prinsip keadilan karena metode randomisasi tidak dilakukan dalam penelitian ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

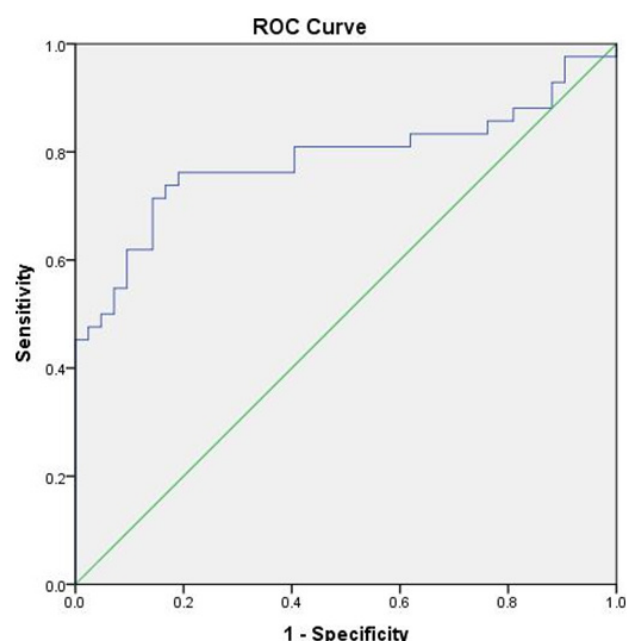
Pada penelitian ini, keseluruhan sampel adalah pasien kanker ovarium epitelial yang menjalani kemoterapi berbasis platinum, dimana jumlah keseluruhan sampel adalah 84 pasien yakni 42 pasien dengan respon kemoterapi resisten dan 42 sampel dengan respon kemoterapi sensitif. Rerata usia keseluruhan sampel adalah 49 tahun dengan usia terendah 24 tahun dan usia tertinggi 70 tahun. Dalam penelitian ini, pengkategorian nilai RPL pra pembedahan ditentukan melalui kurva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) dengan nilai sensitivitas dan spesifitas. Kurva ROC dan grafik sensitivitas dan spesifitas ditampilkan pada gambar 1.

Berdasarkan hasil ROC, diperoleh nilai AUC (Area Under Curve) dari nilai RPL pra pembedahan untuk memprediksi respon kemoterapi berbasis platinum pada pasien kanker ovarium epitelial adalah 0,786 dengan nilai CI 95% = 0,681 – 0,891 dan nilai $p = 0,001$. Pada penelitian ini ditentukan nilai cut-off point RPL pra pembedahan pada pasien kanker ovarium epitelial adalah 203 dengan nilai sensitivitas 76,2% dan spesifitas 76,2 %. Uji statistik

hubungan antara nilai RPL pra pembedahan dan respon kemoterapi berbasis platinum pada pasien kanker ovarium epitelial dilakukan dengan uji Chi Square. Hasil analisis ditampilkan pada tabel 1.

Uji statistik hubungan antara variabel luar dan nilai RPL pra pembedahan pada pasien kanker ovarium epitelial dilakukan dengan uji Chi Square atau uji alternatif uji Fisher. Hasil analisis ditampilkan pada tabel 2.

Tabel 2 menunjukkan bahwa ada hubungan antara stadium dan residu tumor dengan nilai RPL pra pembedahan pada pasien kanker ovarium epitelial antara variabel luar dan respon kemoterapi berbasis platinum pada pasien kanker ovarium epitelial ditampilkan pada tabel 3.



Gambar 1. Kurva ROC Nilai RPL Pra Pembedahan

Tabel 1. Hubungan antara Nilai RPL Pra Pembedahan dan Respon Kemoterapi Berbasis Platinum pada pasien Kanker Ovarium Epithelial

| | Respon Kemoterapi | | Total | Nilai p | RR | CI 95% |
|------------------|-------------------|---------------|-------|-----------|-------|---------------|
| | Resisten (n%) | Sensitif (n%) | | | | |
| Nilai RPL | | | | | | |
| ≥ 203 | 32 (76,19) | 10 (23,81) | 42 | 0,001 | 3,200 | 1,815 – 5,640 |
| < 203 | 10 (23,81) | 32 (76,19) | 42 | | 1 | |

Tabel 2. Hubungan antara Variabel Luar dan Nilai Rasio Platelet-Limfosit Pra Pembedahan pada Pasien Kanker Ovarium Epitelial

| | Nilai RPL | | Total | Nilai <i>p</i> | RR | CI 95% |
|-----------------------------|------------|------------|-------|----------------|-------|---------------|
| | ≥ 203 (n%) | < 203 (n%) | | | | |
| Usia | | | | | | |
| ≥ 50 Tahun | 22 (53,66) | 19 (46,34) | 41 | 0,513 | 1,154 | 0,752 – 1,771 |
| < 50 Tahun | 20 (46,51) | 23 (53,49) | 43 | | 1 | |
| Stadium | | | | | | |
| III & IV | 21 (67,74) | 10 (32,26) | 31 | 0,013 | 1,170 | 1,133 – 2,580 |
| I & II | 21 (39,62) | 32 (60,38) | 53 | | 1 | |
| Residu Tumor | | | | | | |
| > 1 cm | 21 (70,00) | 9 (30,00) | 30 | 0,006 | 1,800 | 1,197 – 2,708 |
| ≤ 1 cm | 21 (38,89) | 33 (61,11) | 54 | | 1 | |
| Jenis Histologi | | | | | | |
| Serosa | 26 (60,47) | 17 (39,53) | 43 | 0,058 | 1,549 | 0,985 – 2,436 |
| Non-serosa | 16 (39,02) | 25 (60,98) | 41 | | 1 | |
| Derajat Diferensiasi | | | | | | |
| Buruk | 26 (50,00) | 26 (50,00) | 52 | 1,000 | 1,000 | 0,644 – 1,553 |
| Baik - sedang | 16 (50,00) | 16 (50,00) | 32 | | 1 | |
| CA 125 Pra | | | | | | |
| ≥ 35 U/ml | 38 (50,67) | 37 (49,33) | 75 | 0,724* | 1,140 | 0,531 – 2,447 |
| < 35 U/ml | 4 (44,44) | 5 (55,56) | 9 | | 1 | |

*Uji Fisher

Tabel 3. Hubungan antara Variable Luar dan Respon Kemoterapi Berbasis Platinum pada pasien Kanker Ovarium Epithelial

| | Respon Kemoterapi | | Total | Nilai <i>p</i> | RR | CI 95% |
|-----------------------------|-------------------|---------------|-------|----------------|-------|---------------|
| | Resisten (n%) | Sensitif (n%) | | | | |
| Usia | | | | | | |
| ≥ 50 Tahun | 22 (53,66) | 19 (46,34) | 41 | 0,513 | 1,154 | 0,752 – 1,771 |
| < 50 Tahun | 20 (46,51) | 23 (53,49) | 43 | | 1 | |
| Stadium | | | | | | |
| III & IV | 21 (67,74) | 10 (32,26) | 31 | 0,013 | 1,170 | 1,133 – 2,580 |
| I & II | 21 (39,62) | 32 (60,38) | 53 | | 1 | |
| Residu Tumor | | | | | | |
| > 1 cm | 21 (70,00) | 9 (30,00) | 30 | 0,006 | 1,800 | 1,197 – 2,708 |
| ≤ 1 cm | 21 (38,89) | 33 (61,11) | 54 | | 1 | |
| Jenis Histologi | | | | | | |
| Serosa | 26 (60,47) | 17 (39,53) | 43 | 0,058 | 1,549 | 0,985 – 2,436 |
| Non-serosa | 16 (39,02) | 25 (60,98) | 41 | | 1 | |
| Derajat Diferensiasi | | | | | | |
| Buruk | 26 (50,00) | 26 (50,00) | 52 | 1,000 | 1,000 | 0,644 – 1,553 |
| Baik - sedang | 16 (50,00) | 16 (50,00) | 32 | | 1 | |
| CA 125 Pra | | | | | | |
| ≥ 35 U/ml | 38 (50,67) | 37 (49,33) | 75 | 0,724* | 1,140 | 0,531 – 2,447 |
| < 35 U/ml | 4 (44,44) | 5 (55,56) | 9 | | 1 | |

*Uji Fisher

Selanjutnya, berdasarkan hasil analisis hubungan bivariat pada tabel 2 dan 3 Variabel usia pasien, stadium, residu tumor, jenis histologi, dan nilai CA125 pra pembedahan terhadap respon kemoterapi memiliki nilai $p < 0,25$, yang mana memenuhi syarat untuk dilanjutkan dengan analisis hubungan multivariat. Uji analisis hubungan multivariat dilakukan dengan uji analisis multivariat Regresi Logistik, yang mana dilakukan konversi nilai OR (Exp B) ke dalam nilai RR. Pada tabel 4 menunjukkan analisis multivariat Hubungan antara nilai RPL pra pembedahan dan variabel luar terhadap respon kemoterapi berbasis platinum pada pasien kanker ovarium epithelial.

Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa nilai RPL pra pembedahan dan jenis histologi merupakan faktor prediktor yang signifikan terhadap respon kemoterapi berbasis platinum pada pasien kanker ovarium epithelial dibandingkan faktor risiko lain seperti usia, stadium, residu tumor, dan CA125 pra pembedahan. Selanjutnya, dilakukan uji stratifikasi dalam menilai interaksi antara faktor risiko dan nilai RPL terhadap respon kemoterapi berbasis platinum pada pasien kanker ovarium epithelial. Hasil analisis uji stratifikasi ditampilkan pada tabel 5.

Tabel 5 di bawah menunjukkan bahwa ada perbedaan efek resistensi kemoterapi pada masing-masing strata. Tingginya nilai RPL pra pembedahan pada pasien serosa meningkatkan risiko kejadian resistensi kemoterapi 2,2 kali, sedangkan pada pasien non serosa 4,7 kali. Sementara itu, tingginya

nilai RPL dan CA 125 pra pembedahan pada pasien kanker ovarium epithelial meningkatkan risiko kejadian resistensi kemoterapi sebesar 3,4 kali, dan 1,25 kali pada pasien dengan nilai CA 125 rendah.

Tabel 4. Hubungan Multivariat antara Nilai RPL Pra Pembedahan dan Variabel Luar terhadap Respon Kemoterapi Berbasis Platinum pada Pasien Kanker Ovarium Epithelial

| | Respon Kemoterapi Resistensi | | |
|------------------------|------------------------------|-------|---------------|
| | Nilai p | RR | CI 95% |
| Nilai RPL | | | |
| ≥ 203 | 0,001 | 3,437 | 2,133 – 4,741 |
| < 203 | | 1 | |
| Usia | | | |
| ≥ 50 Tahun | 0,062 | 1,694 | 0,488 – 2,901 |
| < 50 Tahun | | 1 | |
| Stadium | | | |
| III & IV | 0,161 | 1,938 | 0,732 – 3,145 |
| I & II | | 1 | |
| Residu Tumor | | | |
| > 1 cm | 0,122 | 1,157 | 0,449 – 1,363 |
| ≤ 1 cm | | 1 | |
| Jenis Histologi | | | |
| Serosa | 0,005 | 2,414 | 1,210 – 3,618 |
| Non-serosa | | 1 | |
| CA 125 | | | |
| ≥ 35 U/ml | 0,093 | 2,914 | 0,758 – 5,071 |
| < 35 U/ml | | 1 | |

Tabel 5. Hasil Stratifikasi antara Nilai RPL Pra Pembedahan dan Variabel Luar terhadap Respon Kemoterapi Berbasis Platinum pada Pasien Kanker Ovarium Epithelial

| | Nilai RPL | Respon Kemoterapi | | Total | RR | CI 95% |
|------------------------|-----------|-------------------|---------------|-------|-------|----------------|
| | | Resisten (n%) | Sensitif (n%) | | | |
| Jenis Histologi | | | | | | |
| Serosa | ≥ 203 | 23 (88,46) | 3 (11,54) | 26 | 2,148 | 1,197 – 3,856 |
| | < 203 | 7 (41,18) | 10 (58,82) | 17 | 1 | |
| Non-serosa | ≥ 203 | 9 (56,25) | 7 (43,75) | 16 | 4,688 | 1,490 – 14,747 |
| | < 203 | 3 (12,00) | 22 (88,00) | 25 | 1 | |
| CA 125 Pra | | | | | | |
| ≥ 35 U/ml | ≥ 203 | 31 (81,58) | 7 (18,42) | 38 | 3,354 | 1,863 – 6,039 |
| | < 203 | 9 (24,32) | 28 (75,68) | 37 | 1 | |
| < 35 U/ml | ≥ 203 | 1 (25,00) | 3 (75,00) | 4 | 1,250 | 0,109 – 14,343 |
| | < 203 | 1 (20,00) | 4 (80,00) | 5 | 1 | |

PEMBAHASAN

Hasil analisis menunjukkan sebagian besar karakteristik pasien dalam penelitian ini memiliki kesamaan dengan karakteristik pasien dalam penelitian Miao *et al* (2016), dimana sebagian besar pasien dengan histologi jenis serosa (62,3%) dan pasien dengan kadar CA 125 yang melebihi batas normal (89%). Secara klinis, nilai CA 125 memiliki peran yang signifikan sebagai biomarker diagnosa dan prognosis pasien kanker ovarium epitelial, yang mana lebih dari 80% wanita yang didiagnosis menderita kanker ovarium epitelial stadium akhir mengalami peningkatan kadar CA125.⁶

Selain itu, nilai cut-off point 203 memiliki nilai LR (+) = 3,2, nilai LR (-) = 0,3, NPP dan NPN serta nilai akurasi yang sama = 76,2. Hasil yang didapatkan tidak jauh berbeda dengan penelitian Miao *et al* (2016), yang memiliki nilai cut off sebesar 207 disertai dengan hasil nilai NPP = 61,70, NPN = 84,80%, akurasi = 78,49%, dan. Beberapa studi melaporkan nilai RPL pra pembedahan > 200 berkorelasi dengan prognosis buruk pada pasien kanker ovarium epitelial.^{7,8,9,10}

Nilai prediksi dari beberapa penanda inflamasi darah pada kanker ovarium seperti netrofil, limfosit, dan monosit telah dilaporkan secara luas yang dapat digunakan untuk deteksi dini kanker ovarium dan dapat digunakan untuk memprediksi kelangsungan hidup, respons pengobatan, dan kekambuhan pada pasien. Dalam beberapa tahun terakhir, peran platelet sebagai penanda inflamasi telah banyak diteliti karena perannya yang berbeda dalam respon inflamasi.¹¹ Respon inflamasi sistemik berhubungan erat dengan inisiasi, perkembangan dan metastasis kanker, sehingga penanda inflamasi, termasuk rasio neutrophil limfosit (RNL) dan rasio platelet limfosit (RPL), telah dipelajari dan ditemukan berhubungan dengan kanker.¹² Lebih khusus lagi, nilai RPL pra pembedahan ditemukan dapat memprediksi hasil onkologis pada beberapa keganasan.¹³ Dalam penelitian ini, dilakukan penilaian hubungan RPL pra pembedahan dalam memprediksi respon kemoterapi berbasis platinum pada pasien kanker ovarium epitelial. Terdapat 42 pasien memiliki nilai RPL pra pembedahan ≥ 203 dan 42 lainnya memiliki nilai RPL prapembedahan <203. Di antara 42 pasien dengan nilai RPL pra pembedahan ≥ 203 , sebagian besar yakni 76,19% (n=32) mengalami resisten

kemoterapi berbasis platinum. Sementara di antara 42 pasien dengan nilai RPL pra pembedahan <203, hanya 23,81% (n=10) di antaranya yang mengalami resisten kemoterapi berbasis platinum. Proporsi pasien yang mengalami resisten kemoterapi pada pasien yang memiliki nilai RPL pra pembedahan ≥ 203 lebih tinggi 52,38% dibandingkan pada pasien dengan nilai RPL pra pembedahan <203. Secara statistik diperoleh nilai p=0,001 yang menunjukkan terdapat hubungan yang signifikan antara nilai RPL pra pembedahan dan respon kemoterapi berbasis platinum pada pasien kanker ovarium epitelial. Sementara secara klinis, nilai RR (CI95%) = 3,520 (1,998 – 6,202) menunjukkan bahwa tingginya nilai RPL pra pembedahan dapat meningkatkan risiko resistensi kemoterapi berbasis platinum pada pasien kanker ovarium epitelial, dimana pasien kanker ovarium epitelial dengan nilai RPL pra pembedahan ≥ 203 berisiko sebesar 3,2 kali mengalami resisten kemoterapi dibandingkan pasien dengan nilai RPL pra pembedahan <203. Hasil penelitian ini sejalan dengan hasil sebuah studi retrospektif oleh Jeerakornpassawat & Suprasert,⁸ yang mana nilai RPL memiliki hubungan yang signifikan baik secara statistik maupun klinis dengan respon kemoterapi berbasis platinum dengan nilai p=0,001, dan rasio *odd* (CI95%)= 2,190 (1,368 – 3,507) atau dengan nilai RR =1,622. Sebuah studi meta analisis melaporkan bahwa tingginya nilai RPL pra pembedahan dapat memprediksi buruknya luaran pasien setelah pembedahan dan kemoterapi.¹¹

Rasio platelet limfosit (RPL) Mungkin lebih mencerminkan keseimbangan antara inflamasi dan respons imun pada pasien kanker, sementara jumlah limfosit, dan trombosit saja memiliki kemungkinan lebih mudah dipengaruhi oleh faktor lain.¹⁴ Sel darah putih adalah kelompok sel inflamasi terbesar, dan beberapa sub tipenya termasuk neutrofil, monosit, limfosit, dan platelet merupakan penanda inflamasi yang penting. Oleh karena itu, sel darah putih dianggap sebagai penanda pertama peradangan. Neutrofil dapat mendorong perkembangan tumor dengan melepaskan faktor nekrosis tumor, interleukin-1 dan interleukin-6. Monosit terlibat dalam kejadian tumor, pertumbuhan, migrasi, vaskularisasi, invasi, dan metastasis. Limfosit sangat penting dalam respon imun spesifik tumor

dengan menginduksi kematian sel sitotoksik dan menghambat proliferasi dan migrasi sel tumor. Sedangkan platelet dapat menginduksi transformasi epitel-mesenkim sel tumor dalam sirkulasi dan mendorong ekstrasvasike tempat metastasis.¹¹ Lebih lanjut, pada sebagian besar penyakit keganasan, peningkatan jumlah trombosit berbanding terbalik dengan kelangsungan hidup, sehingga trombositosis menjadi penanda prognosis yang buruk. Jumlah limfosit yang rendah dapat mengakibatkan reaksi imunologi yang tidak mencukupi, yang menyebabkan rendahnya kelangsungan hidup pada berbagai jenis kanker. Nilai RPL sebagai kombinasi efek trombosit dan limfosit sehingga dapat memprediksi prognosis pasien kanker ovarium.⁹

Dalam penelitian ini, proporsi pasien berusia ≥ 50 tahun yang mengalami resisten kemoterapi berbasis platinum adalah sebesar 60,98% ($n = 25$), sedangkan pada pasien berusia < 50 tahun adalah sebesar 39,53% ($n = 17$). Nilai $p=0,080$ dan nilai RR (CI95%) = 1,542 (0,990 – 2,403) menunjukkan bahwa hasil analisis terhadap hubungan antara faktor usia pasien dan respon kemoterapi berbasis platinum pada pasien kanker ovarium epitelial diperoleh hasil yang tidak signifikan baik secara statistik maupun klinis. Namun selisih proporsi kejadian resisten kemoterapi antara kedua kelompok usia pasien (21,45%) dapat dimaknai bahwa pasien berusia ≥ 50 tahun berpeluang sebesar 1,5 kali mengalami resisten kemoterapi berbasis platinum dibandingkan pasien berusia < 50 tahun. Hasil penelitian ini sejalan dengan temuan oleh Miao *et al.*,⁷ yang mana tidak ada hubungan yang bermakna antara usia pasien dan respon kemoterapi pada pasien kanker ovarium epitelial ($p=0,725$). Sementara dalam laporan global yang dikeluarkan oleh FIGO adalah bahwa sebagian besar pasien dengan kanker ovarium epitelial berusia lebih dari 50 tahun.¹⁵

Hasil penelitian ini menemukan bahwa proporsi pasien yang resisten kemoterapi pada kelompok pasien stadium III dan IV sebesar 58,06%, sementara pada kelompok pasien stadium I dan II sebesar 45,28%. Selisih perbedaan proporsi antara kedua kelompok hanya sebesar 12,78% dengan nilai $p=0,258$ dan nilai RR (CI95%) = 1,282 (0,842 – 1,953). Hasil yang serupa juga diperoleh antara pasien dengan residu tumor > 1 cm dan ≤ 1 cm,

dimana proporsi pasien yang mengalami resisten kemoterapi pada pasien dengan residu tumor > 1 cm adalah 56,67%, sedangkan pada pasien dengan residu tumor ≤ 1 cm sebesar 46,30%, dengan nilai $p=0,362$ dan nilai RR (CI95%) = 1,224 (0,800 -1,872). Hal tersebut menunjukkan bahwa dalam penelitian ini tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara stadium dan residu tumor dengan respon kemoterapi berbasis platinum pada pasien kanker ovarium epitelial. Kwon *et al* (2018) melaporkan hasil yang serupa, dimana tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara stadium dan residu tumor dengan respon kemoterapi ($p=0,585$ dan $p=0,150$).¹⁶

Lebih lanjut lagi, berdasarkan jenis histologi kanker ovarium epitelial, di antara 43 pasien dengan serosa, 69,97% di antaranya yang mengalami resisten kemoterapi. Sementara di antara 31 pasien dengan jenis non-serosa, hanya 29,27% yang mengalami resisten kemoterapi. Selisih proporsi pasien yang mengalami resisten kemoterapi berbasis platinum antara kedua kelompok adalah sebesar 40,5%, dengan nilai $p=0,001$ dan nilai RR (CI95%) = 2,384 (1,424 – 3,989). Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara jenis histologi pasien kanker ovarium epitelial dan respon kemoterapi, dimana pasien dengan tipe serosa berisiko lebih besar yakni 2,4 kali mengalami resisten kemoterapi berbasis platinum dibandingkan pasien non-serosa. Sejalan dengan hasil penelitian ini, Miao *et al* (2016) menemukan bahwa jumlah pasien yang mengalami resisten kemoterapi lebih banyak pada pasien dengan jenis histologi serosa dibandingkan pasien non-serosa ($p=0,004$).⁷ Demikian halnya temuan Jeerakornpassawat & Suprasert (2020), peluang kejadian resistensi kemoterapi berbasis platinum pada pasien dengan jenis histologi serosa adalah 1,6 kali lebih besar dibandingkan pada pasien non-serosa ($p=0,045$).⁸ Sementara itu, pasien mengalami resistensi kemoterapi pada kelompok pasien dengan derajat diferensiasi buruk sebesar 46,15% dari 52 pasien, sedangkan pada pasien dengan derajat baik – sedang sebesar 56,25% dari 32 pasien. Meskipun proporsi pasien dengan derajat baik-sedang sedikit lebih besar yang mengalami resistensi kemoterapi namun tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara keduanya, nilai $p=0,369$ dan nilai RR (CI95%)

= 0,821 (0,537 – 1,253. Tidak berbeda dengan hasil penelitian Miao, *et al* (2016),⁷ yang mana selisih proporsi pasien yang mengalami resisten kemoterapi antara pasien dengan derajat diferensiasi buruk dan derajat baik-sedang hanya sebesar 7,24% dan tidak ditemukan hubungan antara derajat diferensiasi dan respon kemoterapi berbasis platinum pada pasien kanker ovarium epitelial ($p=0,176$). Mekanisme yang terlibat dalam resistensi kemoterapi menggabungkan sifat pembaharuan dan diferensiasi sel induk kanker, yang dapat membelah untuk menghasilkan sel-sel yang resisten.⁸ Pada penelitian ini, rerata nilai CA125 pra pembedahan pada keseluruhan pasien resisten kemoterapi adalah 911 ± 1707 , sementara pada pasien sensitif kemoterapi adalah $512,55 \pm 805,25$. Sebagian besar pasien memiliki nilai CA125 pra pembedahan yang melebihi batas normal yakni ≥ 35 U/ml ($n=75$), dimana 53,33% diantaranya mengalami resisten kemoterapi dan hanya 22,22% dari keseluruhan pasien yang memiliki nilai CA125 < 35U/mL yang sensitif kemoterapi. Meskipun dengan selisih proporsi pasien resisten kemoterapi antara pasien dengan nilai CA125 pra pembedahan ≥ 35 U/ml dan <35 U/mL sebesar 31,11% namun secara statistik tidak diperoleh hasil yang signifikan, dengan nilai $p=0,156$, nilai RR (CI95%) = 2,4 (0,694 – 8,297). Namun demikian, pasien kanker ovarium epitelial yang memiliki nilai CA125 pra pembedahan melebihi batas normal memiliki peluang 2,4 kali lebih besar mengalami resisten kemoterapi dibandingkan pasien dengan nilai CA125 pra pembedahan dalam batas normal. Hasil ini serupa dengan temuan Jeerakornpassawat & Suprasert (2020), yang mana pasien dengan nilai CA125 tinggi memiliki risiko 1,9 kali lebih besar mengalami resisten kemoterapi berbasis platinum dibandingkan pasien dengan nilai CA125 yang lebih rendah.⁸ Dalam penelitian ini, signifikansi secara statistik kemungkinan dipengaruhi oleh jumlah sampel yang sedikit pada kelompok pasien dengan nilai CA 125 <35 U/mL.

Secara simultan, hasil analisis multivariat dengan regresi logistik antara nilai RPL pra pembedahan, usia pasien, stadium, residu tumor, jenis histologi, dan nilai CA125 pra pembedahan terhadap respon kemoterapi berbasis platinum ditemukan bahwa nilai RPL pra pembedahan dan jenis histologi merupakan prediktor yang signifikan

terhadap respon kemoterapi berbasis platinum pada pasien kanker ovarium epitelial. RPL pra pembedahan dengan nilai $p=0,001$ dan nilai RR (CI95%) =3,437 (2,133-4,741). Jenis histologi dengan nilai $p=0,005$, dan nilai RR (CI95%) =2,414 (1,210-3,618). Sementara itu, faktor usia dengan nilai $p=0,062$ dan nilai RR (CI95%) =1,694 (0,488–2,901), stadium dengan nilai $p=0,161$ dan nilai RR (CI95%) =1,938 (0,732-3,145), dan residu tumor dengan nilai $p=0,122$ dan nilai RR (CI95%) =0,157 (0,049-1,363), yang mana baik secara statistik maupun klinis tidak signifikan. Jeerakornpassawat & Suprasert (2020) melaporkan dalam studinya, meskipun secara independen residu tumor memiliki hubungan yang signifikan dengan respon kemoterapi ($p=0,024$), namun secara simultan tidak ($p=0,915$).⁸

Sedangkan CA125 pra pembedahan dengan nilai $p=0,093$ dan nilai RR (CI95%) =2,914 (0,758-5,071), meskipun secara statistik tidak signifikan namun memiliki nilai RR yang cukup besar terhadap respon kemoterapi berbasis platinum pada pasien kanker ovarium epitelial. Hasil penelitian ini sesuai dengan beberapa hasil penelitian sebelumnya, yang mana baik secara independen pada analisis bivariat maupun secara multivariat, nilai RPL pra pembedahan merupakan prediktor yang signifikan terhadap resistensi kemoterapi berbasis platinum dan kelangsungan hidup yang buruk pada pasien kanker ovarium epitelial.^{7,12,11}

Selanjutnya, dengan analisis stratifikasi uji Mantel-Haenszel, ditemukan bahwa jenis histologi dan CA 125 bukan merupakan faktor perancu terhadap hubungan antara RPL pra pembedahan dan respon kemoterapi tetapi sebagai modifikasi efek. Dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan peluang resistensi kemoterapi pada pasien yang memiliki nilai RPL pra pembedahan ≥ 203 antara pasien dengan subtype serosa (2,1 kali) dan pasien non serosa (4,7 kali). Dimana pasien yang memiliki nilai RPL tinggi dan dengan histologi non serosa berpeluang 2 kali lebih besar mengalami resistensi kemoterapi berbasis platinum dibandingkan pasien serosa. Sementara itu, pada pasien yang memiliki nilai RPL pra pembedahan ≥ 203 dan nilai CA 125 ≥ 35 U/ml berpeluang lebih besar (3,4 kali) mengalami resistensi kemoterapi berbasis platinum dibandingkan pasien dengan nilai CA 125 <35 U/ml (1,3 kali).

Sebagai jenis kanker ovarium epitelial yang paling banyak, jenis serosa terdiri dari serosa *high grade* dan *low grade*, yang mana keduanya berbeda secara morfologi maupun patologi klinis. Karsinoma serosa dengan jenis *high grade* serous lebih sering ditemukan pada wanita usia lanjut dan stadium lanjut, memiliki tingkat respon kemoterapi yang baik namun tingkat resistensi dan rekurensinya juga tinggi. Sedangkan jenis serosa *low grade serous carcinoma* (LGSC) sering ditemukan pada wanita usia muda, stadium awal dan respon kemoterapi yang kurang responsif tetapi dengan prognosis pasien yang lebih baik dibandingkan *high grade serous carcinoma* HGSC.¹⁷

Sementara itu, ekspresi CA125 bervariasi antara subtipe kanker ovarium yang berbeda. Kanker ovarium serosa *high grade* dan endometrioid memiliki ekspresi CA125 yang lebih tinggi dibandingkan subtipe lainnya. Umumnya, tumor serosa memiliki konsentrasi CA125 yang lebih tinggi dan kanker ovarium musinosa memiliki konsentrasi CA125 yang paling rendah. Demikian pula, tumor tipe I dan II memiliki pola ekspresi CA125 yang berbeda. Beberapa penelitian menunjukkan kadar CA125 yang jauh lebih tinggi pada pasien tipe II dibandingkan pasien dengan tumor tipe I.¹⁸

Peningkatan nilai CA 125 dapat lebih akurat memprediksi stadium lanjut penyakit dibandingkan penanda inflamasi, namun RPL merupakan prediktor yang paling signifikan di antara prediktor potensial lainnya dalam memprediksi respon tumor setelah pengobatan utama pada kanker ovarium epitelial, karena platelet berinteraksi dengan sel tumor, dan mengandung faktor yang berkontribusi terhadap pertumbuhan tumor, invasi, dan angiogenesis.¹⁹

Sensitivitas dan spesifisitas CA125 untuk diagnosis ataupun prognosis kanker ovarium epitelial tidak ideal. Oleh karena itu, perlu dilakukan identifikasi biomarker tambahan yang dapat dikombinasikan dengan CA125 untuk meningkatkan akurasi. Peradangan telah dilaporkan memainkan peran penting dalam karsinogenesis dan perkembangan kanker. Beberapa penanda terkait peradangan, termasuk rasio platelet terhadap limfosit (RPL) telah terbukti menjadi penanda prognosis kanker. Faktor penentu ini dapat diperoleh dari tes darah rutin, yang saat ini dikenal sebagai tes

yang hemat biaya, dapat direproduksi, kurang invasif, dan diterima secara universal.²⁰ Berdasarkan hasil penelitian, yang menjadi kelemahan penelitian ini adalah belum mengikutsertakan penilaian penanda inflamasi lain sebagai faktor yang berperan dalam respon kemoterapi berbasis platinum pada pasien kanker ovarium epitelial.

KESIMPULAN DAN SARAN

Pada penelitian ini, nilai *cut-off point* dari nilai RPL pra pembedahan adalah 203 dengan nilai AUC=0,786, dan Sensitivitas sebesar 76,2% dan spesifisitas sebesar 76,2%. Terdapat hubungan yang signifikan baik secara statistik maupun klinis antara nilai RPL pra pembedahan dan respon kemoterapi berbasis platinum pada pasien kanker ovarium epitelial di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, dimana ada peningkatan risiko kejadian resisten kemoterapi sebesar 3,4 kali pada pasien yang memiliki nilai RPL pra pembedahan ≥ 203 dibandingkan pasien dengan nilai RPL pra pembedahan < 203 . Terdapat hubungan yang signifikan baik secara statistik maupun klinis antara jenis histologi dan respon kemoterapi berbasis platinum pada pasien kanker ovarium epitelial di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, dimana ada peningkatan risiko kejadian resisten kemoterapi sebesar 2,4 kali pada pasien dengan jenis histologi serosa dan peningkatan 4,7 kali risiko kejadian resistensi pada jenis non serosa (disertai dengan nilai RPL ≥ 203) (efek modifikasi). Secara klinis, nilai CA 125 pra pembedahan ≥ 35 U/ml dapat meningkatkan risiko kejadian resisten kemoterapi sebesar 2,9 kali meskipun secara statistik tidak signifikan.

REFERENCES

1. Winarno, G., Pasaribu, M., Susanto, H., Nisa, A., Harsono, A., Yuseran, H., Suardi, D., Trianasari, N., 2021. The Platelet To Lymphocyte And Neutrophil To Lymphocyte Ratios In Predicting Response To Platinum-Based Chemotherapy For Epithelial Ovarian Cancer. *Asian Pacific Journal Of Cancer Prevention* 22, 1561-1566.
2. Elaskalani, O., Berndt, M. C., Falasca, M., & Metharom, P., 2017, Targetiapri, S., & Desi, Y. M. A., 2016, Faktor-Faktor Determinat Terjadinya Kanker Ovarium Di Rumah Sakit Umum Daerah Abdoel Mpelok Provinsi Lampung 2015, P- Issn: 2086-3071, E-Issn: 7(2), 79–87.

3. Huang, Q. T., Zhou, L., Zeng, W. J., Ma, Q. Q., Wang, W., Zhong, M., & Yu, Y. H., 2017, Prognostic Significance Of Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio In Ovarian Cancer: A Systematic Review And Meta-Analysis Of Observational Studies, *Cellular Physiology And Biochemistry*, 41(6), Pp. 2411–2418, Karger Publishers. <https://doi.org/10.1159/000475911>.
4. Lusho, S., Durando, X., Mouret-Reynier, M. A., Kossai, M., Lacrampe, N., Molnar, I., Penault-Llorca, F., Radosevic-Robin, N., & Abrial, C., 2021, Platelet-To-Lymphocyte Ratio Is Associated With Favorable Response To Neoadjuvant Chemotherapy In Triple Negative Breast Cancer: A Study On 120 Patients, *Frontiers In Oncology*, 11, 2764, <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.678315>.
5. Xiang, J., Zhou, L., Li, X., Bao, W., Chen, T., Xi, X., He, Y., & Wan, X., 2017, Preoperative Monocyte-To-Lymphocyte Ratio In Peripheral Blood Predicts Stages, Metastasis, And Histological Grades In Patients With Ovarian Cancer, *Translational Oncology*, 10(1), 33–39, <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2016.10.006>.
6. Atallah Ga, Abd Aziz Nh, Teik Ck, Shafiee Mn, Kampan Nc. New Predictive Biomarkers For Ovarian Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Mar 7; 11(3): 465. Doi: 10.3390/Diagnostics11030465. Pmid: 33800113; Pmcid: Pmc7998656.
7. Miao, Y., Yan, Q., Li, S., Li, B., & Feng, Y., 2016, 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, *Cancer Biomarkers*, 17(1), 33–40, <https://doi.org/10.3233/cbm-160614>.
8. Jeerakornpassawat D, Suprasert P. Potential Predictors For Chemotherapeutic Response And Prognosis In Epithelial Ovarian, Fallopian Tube And Primary Peritoneal Cancer Patients Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *Obstet Gynecol Sci*. 2020 Jan; 63(1): 55-63. Doi: 10.5468/Ogs.2020.63.1.55. Epub 2019 Dec 23. Pmid: 31970128; Pmcid: Pmc6962588.
9. Bednarska K, Król E, Głowacka E, Romanowicz H, Szyłto K, Klink M, Sułowska Z, Nowak M. Analysis Of Preoperative Blood Platelet Parameters In Terms Of Diversity Of Epithelial Ovarian Cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar; 97(12): E0180. Doi: 10.1097/Md.00000000000010180. Erratum In: *Medicine (Baltimore)*. 2018 May; 97(20): E10835. Pmid: 29561432; Pmcid: Pmc5895358.
10. Tian C, Song W, Tian X, Sun Y. Prognostic Significance Of Platelet-To-Lymphocyte Ratio In Patients With Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Eur J Clin Invest*. 2018 May; 48(5): E12917. Doi: 10.1111/Eci.12917. Epub 2018 Mar 24. Pmid: 29469190.
11. Zhang Cl, Jiang Xc, Li Y, Pan X, Gao Mq, Chen Y, Pang B. Independent Predictive Value Of Blood Inflammatory Composite Markers In Ovarian Cancer: Recent Clinical Evidence And Perspective Focusing On Nlr And Plr. *J Ovarian Res*. 2023 Feb 9; 16(1): 36. Doi: 10.1186/S13048-023-01116-2. Pmid: 36759864; Pmcid: Pmc9912515.
12. Zhou, J., Wu, S.-G., Wang, J., Sun, J.-Y., He, Z.-Y., Jin, X., Zhang, W.-W., 2018. The Effect Of Histological Subtypes On Outcomes Of Stage Iv Epithelial Ovarian Cancer. *Front Oncol* 8. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00577>
13. Song W, Tian C, Wang K, Zhang Rj, Zou Sb. Preoperative Platelet Lymphocyte Ratio As Independent Predictors Of Prognosis In Pancreatic Cancer: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Plos One*. 2017 Jun 2; 12(6): E0178762. Doi: 10.1371/Journal.Pone.0178762. Pmid: 28575033; Pmcid: Pmc5456351.
14. Ramón-Rodríguez J, De-Armas-Conde N, Jaén-Torrejimeno I, Prada-Villaverde A, Rojas-Holguín A, López-Guerra D, Blanco-Fernández G. Prognostic Value Of Pre-Operative Systemic Immune-Inflammation Index And Platelet To Lymphocyte Ratio In Peritoneal Carcinomatosis Of Ovarian Origin. *Surg Oncol*. 2022 Jun; 42: 101750. Doi: 10.1016/J.Suronc.2022.101750. Epub 2022 Mar 30. Pmid: 35378377.
15. Zayyan, M.S. Risk Factors For Ovarian Cancer. *Tumor Progression And Metastasis*. 2020
16. Kwon Bs, Jeong Dh, Byun Jm, Lee Th, Choi Ku, Song Yj, Suh Ds, Kim Kh. Prognostic Value Of Preoperative Lymphocyte-Monocyte Ratio In Patients With Ovarian Clear Cell Carcinoma. *J Cancer*. 2018 Mar 8; 9(7): 1127-1134. Doi: 10.7150/Jca.24057. Pmid: 29675093; Pmcid: Pmc5907660.
17. Van Zyl, B., Tang, D., Bowden, N.A., 2018. Biomarkers Of Platinum Resistance In Ovarian Cancer: What Can We Use To Improve Treatment. *Endocr Relat Cancer* 25, R303–R318. <https://doi.org/10.1530/Erc-17-0336>.
18. Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, Wong Fo, Narod Sa, Akbari Mr. Ca125 And Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers*. 2020; 12(12): 3730. <https://doi.org/10.3390/Cancers12123730>
19. Kim, Hee Seung, Hwa Young Choi, Maria Lee, Dong Hoon Suh, Kidong Kim, Jae Hong No, Hyun Hoon Chung, Yong Beom Kim And Yong Sang Song. "Systemic Inflammatory Response Markers And Ca-125 Levels In Ovarian Clear Cell Carcinoma: A Two Center Cohort Study." *Cancer Research And Treatment: Official Journal Of Korean Cancer Association* 48 (2015): 250 - 258.
20. Li, L., Tian, J., Zhang, L., Liu, L., Sheng, C., Huang, Y., Zheng, H., Song, F., Chen, K., 2021. Utility Of Preoperative Inflammatory Markers To Distinguish Epithelial Ovarian Cancer From Benign Ovarian Masses. *J. Cancer* 12, 2687–2693. <https://doi.org/10.7150/Jca.51642>