



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

## Hubungan antara rasio limfosit monosit preoperatif dengan *performance status* pasien karsinoma buli



CrossMark

Andre Ferryandri Susantio<sup>1\*</sup>, Anak Agung Gde Oka<sup>1</sup>, I Gede Raka Widiana<sup>1</sup><sup>1</sup>Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia

### ABSTRACT

**Introduction:** Bladder carcinoma is a common malignancy in women and is the fourth most common malignancy in men. LMR (Lymphocyte monocyte ratio) is an inexpensive and practical inflammatory biomarker that has been introduced to determine prognosis in the field of urology. The aim of this study was to determine the relationship between preoperative LMR (lymphocyte monocyte ratio) and performance status in bladder cancer patients.

**Methods:** This study is observational with an analytic cross-sectional study approach. This research was conducted at Sanglah Hospital in Denpasar to collect secondary data in the form of medical records from 2018 to 2022. This study used primary and secondary data derived from questionnaires and medical records.

**Results:** Based on this study, the mean age of the

research sample was  $60.56 \pm 7.606$  years. The LMR cut point value for Performance Status is 2.474. In the ROC curve analysis, the area under the curve was found to be 0.917, with a sensitivity value of 86.36% and a specificity of 95.45%. The results of the bivariate analysis showed that based on the results of the analysis it was found that LMR had a significant relationship to performance status ( $p < 0.001$ ) with a PR value of 133.00 (95% CI = 20.510-86.473). The results of the logistic regression test show that LMR (categorized based on the cut point of 2.474) is significantly related to Performance Status.

**Conclusion:** Based on the research results show that the LMR value is related to Performance Status as measured using the Karnofsky Score.

**Keywords:** Bladder carcinoma, LMR, Karnofsky Score.

**Cite This Article:** Susantio, A.F., Oka, A.A.G., Widiana, I.G.R. 2023. Hubungan antara rasio limfosit monosit preoperatif dengan *performance status* pasien karsinoma buli. *Intisari Sains Medis* 14(2): 776-784. DOI: 10.15562/ism.v14i2.1776

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Karsinoma buli adalah keganasan yang umum pada wanita dan merupakan keganasan keempat yang paling umum pada pria. Banyak pemeriksaan biomarker terkait keganasan yang berdasarkan pada gambaran patologis dan marker molecular, namun mahal dan tidak selalu rutin dilakukan sehari-hari. LMR (*Lymphocyte monocyte ratio*) merupakan salah satu biomarker inflamasi yang murah dan praktis ini mulai diperkenalkan untuk menentukan prognosis di bidang urologi. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui hubungan LMR (*lymphocyte monocyte ratio*) pre operatif dengan *performance status* pada pasien karsinoma buli.

**Metode:** Penelitian ini adalah suatu penelitian observasional dengan pendekatan studi potong

lintang analitik. Penelitian ini dilaksanakan di RSUP Sanglah Denpasar untuk melakukan pengambilan data sekunder berupa rekam medis, mulai dari tahun 2018 sampai dengan tahun 2022. Penelitian ini menggunakan data primer dan sekunder berasal dari kuesioner dan rekam medis.

**Hasil:** Berdasarkan penelitian ini, rerata usia sampel penelitian adalah sebesar  $60,56 \pm 7,606$  tahun. Nilai titik potong LMR terhadap *Performance Status* adalah sebesar 2,474. Pada analisis kurva ROC ditemukan nilai area di bawah kurva sebesar 0,917 dengan nilai sensitivitas sebesar 86,36% dan spesifisitas sebesar 95,45%. Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa Berdasarkan hasil analisis ditemukan bahwa LMR memiliki hubungan yang signifikan terhadap

\*Korespondensi:

Andre Ferryandri Susantio; Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia.

andrefs@gmail.com

Diterima: 15-06-2023

Disetujui: 02-08-2023

Diterbitkan: 24-08-2023

performance status ( $p < 0,001$ ) dengan nilai PR sebesar 133,00 (IK 95% = 20,510-86,473). Hasil uji regresi logistik menunjukkan bahwa LMR (dikategorikan berdasarkan titik potong 2,474) berhubungan secara signifikan dengan *Performance Status*.

**Simpulan:** Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa nilai LMR berhubungan dengan *Performance Status* yang diukur dengan menggunakan *Karnofsky Score*.

**Kata kunci:** Karsinoma buli, LMR, *Karnofsky Score*.

**Sitasi Artikel ini:** Susantio, A.F., Oka, A.A.G., Widiana, I.G.R. 2023. Hubungan antara rasio limfosit monosit preoperatif dengan *performance status* pasien karsinoma buli. *Intisari Sains Medis* 14(2): 776-784. DOI: 10.15562/ism.v14i2.1776

## PENDAHULUAN

Karsinoma buli adalah keganasan yang umum pada wanita dan merupakan keganasan keempat yang paling umum pada pria. Karsinoma buli mencakup tumor yang tidak agresif dan biasanya non-invasif yang kambuh dan membuat pasien melakukan surveilans invasif jangka panjang, tumor agresif dan invasif dengan angka mortalitas yang tinggi.<sup>1</sup>

Karsinoma buli menyumbang sekitar 500.000 kematian baru setiap tahun.<sup>2</sup> Hal ini mewakili spektrum penyakit, dari tumor non-invasif berulang yang dikelola secara kronis, hingga penyakit agresif atau stadium lanjut yang memerlukan pengobatan multimodal dan invasif.

Karsinoma buli mempunyai spektrum yang beragam, mulai dari superfisial, berdiferensiasi baik yang mempunyai tingkat survival yang baik, sampai yang berdiferensiasi buruk yang memiliki prognosis yang jelek. Faktor klinis dan patologis preoperatif, termasuk stadium dan grading tumor, adanya invasi limfovaskular dan karsinoma in situ dan pemberian kemoterapi diduga berhubungan dengan prognosis paska operasi. Namun, hal tersebut tidak cukup untuk memandu keputusan klinis. Oleh karena itu pengetahuan mengenai faktor prognosis yang menentukan *Performance Status* diperlukan. Semakin banyak penelitian telah menunjukkan bahwa peradangan telah terlibat erat dalam tumorigenesis dan perkembangan kanker dan juga telah ditemukan berkorelasi dengan prognosis.<sup>3</sup> Selain lokal, gejala peradangan, yang sering dialami pasien kanker respon inflamasi sistemik. Dalam beberapa tahun terakhir dipelajari bahwa

sel inflamasi menginfiltrasi ke lingkungan tumor dan marker hematologi telah digunakan untuk penentu prognosis keganasan, termasuk karsinoma urotelial.

Banyak pemeriksaan biomarker terkait keganasan yang berdasarkan pada gambaran patologis dan marker molecular, namun mahal dan tidak selalu rutin dilakukan sehari-hari. LMR (*Lymphocyte Monocyte Ratio*) merupakan salah satu biomarker inflamasi yang murah dan praktis ini mulai diperkenalkan untuk menentukan prognosis di bidang urologi.<sup>3</sup>

Penelitian menunjukkan LMR yang lebih rendah terkait erat dengan prognosis yang lebih buruk pada pasien dengan berbagai keganasan dan mungkin merupakan faktor prognostik yang mudah didapat dan dapat diandalkan. Hal ini didasarkan oleh infiltrasi monosit tumor memiliki peran penting dalam neo-angiogenesis, invasi, dan migrasi tumor. Pada studi sebelumnya didapatkan bahwa LMR yang rendah berhubungan dengan kesintasan pada pasien karsinoma buli.<sup>3</sup>

Penilaian *Performance Status* merupakan hal yang penting dalam menangani pasien dengan keganasan. Salah satu metode untuk mengukurnya adalah skor Karnofsky. Skor Karnofsky memungkinkan pasien diklasifikasikan berdasarkan gangguan fungsional mereka. Penilaian ini dapat digunakan untuk mengevaluasi efektivitas terapi yang berbeda pada pasien karsinoma buli. Semakin rendah skor Karnofsky, semakin buruk kemungkinan bertahan hidup pada sebagian besar penyakit serius.

Peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai hubungan LMR dengan *Performance Status* pasien karsinoma buli, khususnya untuk

kasus karsinoma buli di RSUP Sanglah, Denpasar. Maka dari itu, tujuan penelitian adalah un hubungan LMR (*Lymphocyte Monocyte Ratio*) pre operatif dengan *Performance Status* pada pasien karsinoma buli.

## METODE

### Desain Penelitian

Penelitian ini adalah suatu penelitian observasional dengan pendekatan studi potong lintang analitik yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara LMR terhadap *Performance Status* pasien dengan karsinoma buli di RSUP Prof. Dr. IGNG Ngoerah pada tahun 2018-2022.

### Karakteristik Sampel dan Variabel Penelitian

Populasi target penelitian ini adalah seluruh pasien dengan karsinoma buli di Provinsi Bali. Populasi terjangkau dari penelitian ini adalah seluruh pasien dengan karsinoma buli di Kota Denpasar. Sampel penelitian adalah seluruh pasien dengan karsinoma buli yang dirawat di RSUP Sanglah Denpasar yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini sebagai berikut: (1) berusia 40-75 tahun, (2) terdiagnosis dengan karsinoma buli, (3) menjalani operasi dan perawatan di RSUP Sanglah Denpasar, (4) bersedia menjadi sampel dengan mengisi *informed consent*. Kriteria eksklusi penelitian ini sebagai berikut: (1) pasien yang menjalani radioterapi, (2) pasien tidak bersedia untuk mengisi kuesioner, (3) pasien dengan rekam medis yang tidak lengkap. Besar sampel tidak ditentukan sebelumnya karena data dari seluruh subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan dianalisa.

Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini adalah dengan menggunakan *total sampling* dimana semua pasien yang dirawat di RSUP Sanglah yang memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan dalam penelitian. Variabel dependen penelitian ini yaitu *Performance Status* (skor Karnofsky), variabel independen yaitu nilai LMR (*Lymphocyte Monocyte Ratio*), dan variabel perancu yakni usia, penyakit penyerta, staging, neoadjuvan kemoterapi, radioterapi.

### Teknik Pengumpulan Data Penelitian

Bahan dan instrumen penelitian terdiri dari rekam medis dan Kuesioner yang berisi data pasien dan *performance status* (skor Karnofsky). Peneliti melakukan pengambilan data rekam medis untuk memperoleh data berupa identitas pasien, pemeriksaan laboratorium sebelum operasi, stadium karsinoma, riwayat kemoterapi dan hasil *follow-up*. Peneliti kemudian melakukan perhitungan LMR.

### Analisis Statistik

Analisis data dilakukan dengan program komputer SPSS ver. 21. Rancangan analisis statistik yang dilakukan pada penelitian ini berupa analisis univariat untuk mengetahui distribusi frekuensi dari masing-masing variabel penelitian. *Cut-off* optimal LMR ditentukan dengan analisis ROC, nilai cutoff optimal adalah nilai dimana sensitifitas dan spesifitas hampir sama. LMR tinggi adalah nilai > *cut-off*. Hubungan antara LMR tinggi dan skor Karnofsky >50 ditentukan dengan table 2x2.

## HASIL

### Gambaran Umum Penelitian

Berdasarkan penelitian ini, rerata usia sampel penelitian adalah sebesar  $60,56 \pm 7,606$  tahun. Apabila ditinjau dari jenis kelamin, mayoritas sampel penelitian merupakan laki-laki sebanyak 54 orang (81,8%). Selanjutnya jika dilihat dari status klinis pasien yang ditinjau dari stadium, terdapat jumlah yang berimbang antara pasien dengan stadium awal dan stadium lanjut. Hal ini dapat dilihat pada masing-masing komponen TNM *Staging System* dimana untuk ukuran tumor terdapat jumlah yang berimbang antara pasien dengan ukuran tumor T1

**Tabel 1.** Karakteristik Dasar Sampel (n=66 orang)

Variabel	n (%) / Mean $\pm$ SD
<b>Usia (Rerata <math>\pm</math> SD)</b>	60,56 $\pm$ 7,606
<b>Jenis Kelamin</b>	
Laki-laki	54 (81,8%)
Perempuan	12 (18,2%)
<b>T-Tumor (Ukuran Tumor)</b>	
T1	12 (18,2%)
T2	21 (31,8%)
T3	13 (19,7%)
T4	20 (30,3%)
<b>Metastasis Kelenjar Getah Bening</b>	
N0	36 (54,5%)
N1	16 (24,2%)
N2	14 (21,2%)
<b>Metastasis Jauh</b>	
M1	14 (21,2%)
M0	52 (78,8%)
<b>Stadium TNM</b>	
Stadium Awal	34 (51,5%)
Stadium Lanjut	32 (48,5%)
<b>Grading</b>	
<i>Low Differentiated</i>	30 (45,5%)
<i>High Differentiated</i>	36 (54,5%)
<b>Performance Status (Karnofsky Score)</b>	
$\leq 50$	22 (33,3%)
$> 50$	44 (66,7%)
<b>Kemoterapi Neoadjuvant</b>	
MVAC	23 (34,8%)
Gemcitabin-Carboplatin	20 (30,3%)
Mytomicin	23 (34,8%)
Limfosit (Rerata $\pm$ SD)	2,938 $\pm$ 0,744
Monosit (Rerata $\pm$ SD)	1,036 $\pm$ 0,358
<i>Lymphocyte to Monocyte Ratio (Rerata <math>\pm</math> SD)</i>	3,155 $\pm$ 1,243
$\leq 2,474$ (Rendah)	21 (31,8%)
$> 2,474$ (Tinggi)	45 (68,2%)

+ T2 vs T3 + T4. Selanjutnya jika dilihat pada penyebaran sel kanker pada kelenjar getah bening, sebagian besar sampel tidak ditemukan adanya penyebaran ke kelenjar getah bening regional sebanyak 36 orang (54,5%). Begitu pula dengan metastasis jauh. Dari keseluruhan jumlah sampel (n=66 orang), hanya 14 orang (21,2%) yang terdiagnosis dengan metastasis jauh (Tabel 1).

Apabila ditinjau dari grade tumor, sebagian besar pasien terdiagnosis dengan tumor yang *Highly Differentiated* sebanyak 36 orang (54,5%). Meski demikian, perbedaan antara *Low Differentiated* hanya terpaut 6 orang (30 orang; 45,5%). Jika ditinjau dari riwayat pengobatan neoadjuvant kemoterapi yang diterima

oleh pasien, didapatkan jumlah yang berimbang antara pasien yang menerima MVAC, Gemcitabin-Carboplatin, dan Mytomicin. Selanjutnya jika ditinjau dari *Performance Status*, didapatkan bahwa hanya sepertiga dari sampel penelitian yang memiliki nilai *Performance Status* dibawah atau sama dengan 50 (22 orang; 33,3%) sedangkan sisanya memiliki nilai >50.

Selanjutnya jika ditinjau dari hitung profil leukosit yang digunakan sebagai variabel dalam penelitian ini, rerata nilai hitung limfosit adalah sebesar  $2,938 \pm 0,744$  sel  $10^9/L$ , dan  $1,036 \pm 0,358$  sel  $10^9/L$  untuk monosit. Selanjutnya nilai rerata dari LMR adalah sebesar  $3,455 \pm 1,446$ .

### Nilai Batas Parameter LMR Optimal terhadap Performance Status

Analisis kurva ROC dilakukan untuk mengidentifikasi nilai titik potong optimum yang sesuai dengan sampel penelitian (**Gambar 1**). Berdasarkan penelitian ini, ditemukan nilai titik potong

LMR terhadap *Performance Status* adalah sebesar 2,474. Selanjutnya nilai LMR dikategorikan menjadi 2,  $\leq 2,474$  dan  $> 2,474$  untuk bisa melakukan analisis *Chi Square*.

Pada analisis kurva ROC ditemukan nilai area di bawah kurva sebesar 0,917.

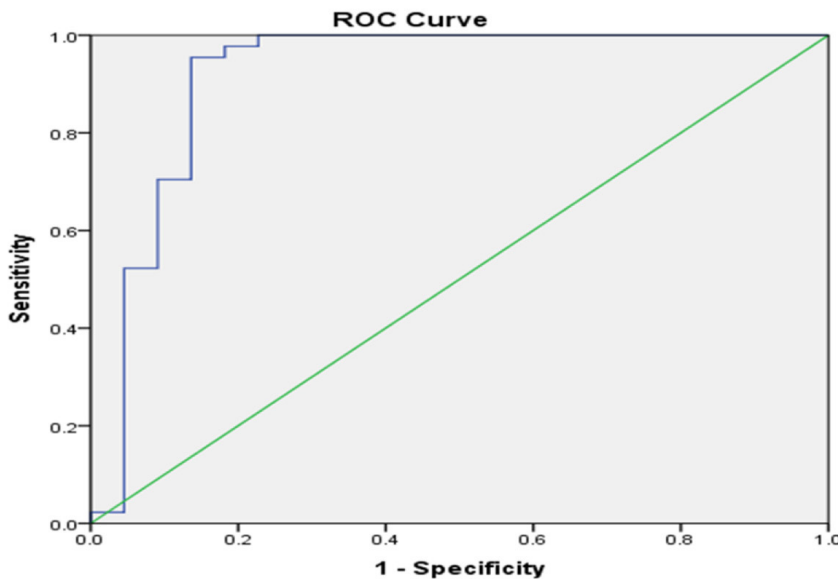
Berdasarkan tabulasi silang yang dilakukan kemudian dihitung nilai sensitivitas dan spesifisitas dari LMR terhadap *Performance Status* dan didapatkan nilai sensitivitas sebesar 86,36% dan spesifisitas sebesar 95,45% (**Gambar 1**).

### Hubungan Nilai LMR terhadap Performance Status

Analisis bivariat antara LMR dengan *Performance Status* dilakukan dengan menggunakan analisis *Pearson Chi-Square*. Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa Berdasarkan hasil analisis ditemukan bahwa LMR memiliki hubungan yang signifikan terhadap performance status ( $p < 0,001$ ) dengan nilai PR sebesar 133,00 (IK 95% = 20,510-86,473) (**Tabel 2**).

Untuk mengontrol variabel-variabel perancu pada penelitian ini, dilakukan analisis multivariat. Adapun variabel perancu yang dikontrol melalui analisis multivariat adalah usia, jenis kelamin, stadium tumor, limfosit, monosit, ukuran tumor, metastasis kelenjar getah bening, metastasis jauh, dan LMR.

Analisis multivariat dilakukan dengan menggunakan analisis regresi logistic dengan metode stepwise dilakukan untuk mengontrol variabel-variabel perancu



**Gambar 1.** Kurva ROC LMR terhadap *Performance Status* (Cut-off: 2,474; AUC: 0,917; Sensitivitas: 86,36%; Spesifisitas: 95,45%)

**Tabel 2.** Hubungan Variabel Independen LMR terhadap *Performance Status*

Variabel	Performance Status (Karnofsky Score) (n=66)		Total	Unadjusted PR	95%CI (bawah- atas)	Nilai-p
	>50 (n=44)	$\leq 50$ (n=22)				
Tinggi ( $> 2,474$ )	42 (95,5%)	3 (13,6%)	45	133,00	20,510-86,473	<0,001
Rendah ( $\leq 2,474$ )	2 (4,5%)	19 (86,4%)	21			

Analisis dilakukan dengan menggunakan: *Pearson Chi Square Test*. \*Hasil dianggap signifikan jika  $p < 0,05$ .

**Tabel 3.** Analisis Regresi Logistik Nilai LMR terhadap *Performance Status*

Variabel	B	SE	Adjusted PR	IK 95%	p
LMR $\leq 2,474$ (Rendah)	5,426	1,280	227,184	18,494-2790,717	<0,001*
Metastasis Kelenjar Getah Bening	3,615	1,444	37,136	2,189-629,999	0,012*
Stadium Lanjut	2,102	1,702	8,184	0,291-229,863	0,217
Grading Low Differentiated	-1,181	1,369	0,307	0,021-4,491	0,388
Jenis Kelamin Perempuan	1,149	1,545	3,155	0,153-65,195	0,457
Ukuran Tumor T4	-2,228	2,211	0,108	0,001-8,205	0,314
Neoadjuvant Mytomicin	1,683	2,046	5,380	0,097-296,992	0,411
Metastasis Jauh	0,221	1,989	1,247	0,025-61,478	0,912
Constant	-1,299	0,651			

Analisis dilakukan dengan menggunakan *Regression Logistic*; hasil dianggap bermakna secara statistic jika  $p < 0,05$ .



serta untuk memperoleh Adjusted PR. Pada analisis ini, *Performance Status* diklasifikasikan menjadi  $\leq 50$  dan  $>50$ . Hasil uji regresi logistik menunjukkan bahwa LMR (dikategorikan berdasarkan titik potong 2,474) berhubungan secara signifikan dengan *Performance Status* (B: 5,426; Adjusted PR: 227,184; IK95%: 18,494-2790,717; p:  $<0,001$ ). Selain itu, hubungan yang signifikan juga didapatkan pada variabel metastasis kelenjar getah bening (B: 3,615; Adjusted PR: 37,136; IK95%: 2,189-629,999; p: 0,012). Nilai Nagelkerke  $R^2$  didapatkan sebesar 0,805 yang mengindikasikan bahwa perubahan pada *Performance Status* dipengaruhi oleh LMR dan metastasis kelenjar getah bening sebesar 80,5% dan sisanya dipengaruhi oleh variabel lain yang tidak diteliti (Tabel 3).

## PEMBAHASAN

Karsinoma buli adalah keganasan yang umum pada wanita dan merupakan keganasan keempat yang paling umum pada pria. Karsinoma buli mencakup tumor yang tidak agresif dan biasanya non-invasif yang kambuh dan membuat pasien melakukan surveilans invasif jangka panjang, tumor agresif dan invasif dengan angka mortalitas yang tinggi.<sup>1</sup> Semakin banyak penelitian telah menunjukkan bahwa peradangan telah terlibat erat dalam tumorigenesis dan perkembangan kanker dan juga telah ditemukan berkorelasi dengan prognosis.<sup>3</sup> *Lymphocyte monocyte ratio* (LMR) merupakan salah satu biomarker inflamasi yang murah dan praktis ini mulai diperkenalkan untuk menentukan prognosis di bidang urologi. Namun, penelitian mengenai hal tersebut masih sangat terbatas. Penelitian ini adalah penelitian observasional dengan pendekatan studi potong lintang analitik yang bertujuan untuk mengetahui hubungan antara LMR terhadap *performance status* pasien dengan karsinoma buli di RSUP Sanglah pada tahun 2019-2021.

### Karakteristik Subjek Penelitian

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rerata usia sampel adalah sebesar  $60,56 \pm 7,606$  tahun. Hasil ini hampir serupa dengan studi D'Andrea yang menggunakan 4335 pasien karsinoma buli

memperoleh rata-rata usia sampel yaitu 67 tahun dengan rentang usia 60-73 tahun.<sup>4</sup> Namun, hasil ini memiliki perbedaan yang cukup jauh dengan studi Lee *et al* yang bertujuan untuk mengevaluasi nilai prediktif skor prognostik pre operatif dalam membedakan *Non-Muscle Invasive Bladder Cancer* (NMIBC) dan *Muscle Invasive Bladder Cancer* (MIBC). Usia rata-rata adalah 75 tahun dan sebagian besar sampel memiliki usia  $\geq 70$  tahun ( $p = 0,008$ ).<sup>5</sup> Studi Kool *et al* menemukan bahwa usia rata-rata sampel adalah 75 tahun yang berada pada kisaran 66-82 tahun.<sup>6</sup> Studi Weizer *et al* juga menemukan bahwa rata-rata usia pasien adalah 76 tahun.<sup>7</sup>

Apabila ditinjau dari jenis kelamin, mayoritas sampel penelitian merupakan laki-laki sebanyak 54 orang (81,8%). Studi Lee *et al* menggunakan 226 pasien yang mana sebagian besar sampel yaitu 174 pasien adalah laki-laki.<sup>5</sup> Studi Adamkiewicz *et al* yang menggunakan 125 pasien NMIBC menunjukkan bahwa sebagian besar sampel yaitu 107 sampel berjenis kelamin laki-laki.<sup>8</sup> Studi lain juga menunjukkan bahwa sebagian besar sampel yaitu sebanyak 134 sampel (76,1%) berjenis kelamin laki-laki.<sup>6</sup> Begitu pula dengan studi D'Andrea yang menggunakan 4335 pasien karsinoma buli memperoleh mayoritas sampel (80%) adalah laki-laki.<sup>4</sup>

Selanjutnya jika dilihat dari status klinis pasien yang ditinjau dari stadium, sebagian besar sampel berada pada stadium awal (51,5%). Hal ini didukung oleh studi Lee *et al*, mayoritas sampel berada pada stadium awal yaitu Ta/T1.<sup>5</sup> Studi Adamkiewicz *et al* menemukan mayoritas sampel yaitu 72 sampel memiliki stadium Ta.<sup>8</sup> Sebanyak 156 sampel (88,6%) memiliki stadium cT2 dan hanya 26 sampel (11,4%) yang berada pada stadium cT3-4a.<sup>6</sup>

Apabila ditinjau dari grade tumor, sebagian besar pasien terdiagnosis dengan tumor yang *Highly Differentiated* sebanyak 36 orang (54,5%). Hasil ini sejalan dengan studi D'Andrea yang menggunakan 4335 pasien karsinoma buli memperoleh mayoritas sampel berada pada *High Grade*. Namun, hasil ini sedikit berbeda dengan studi Lee *et al* yang mana sebagian besar sampel berada pada *Low Grade* yaitu tumor I dan II.<sup>5</sup> Studi Adamkiewicz *et al* juga menunjukkan bahwa mayoritas sampel dengan jumlah 69 dari 125 sampel berada pada *Low Grade*.<sup>8</sup>

Selanjutnya, berdasarkan hasil penelitian diperoleh nilai rerata dari LMR adalah sebesar  $3,155 \pm 1,243$ . Hasil ini sejalan dengan studi sebelumnya oleh Temraz *et al* yang menggunakan 67 pasien. Studi tersebut memperoleh rata-rata LMR sebesar  $3,5 \pm 1,9$ .<sup>9</sup>

### Hubungan LMR (*Lymphocyte Monocyte Ratio*) Pre-Operatif Dengan *Performance Status* Pada Pasien Karsinoma Buli

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa LMR pre operatif memiliki hubungan yang signifikan dengan *Performance Status* (*Karnofsky Score*) pada pasien karsinoma buli. LMR adalah suatu biomarker yang terdiri dari perbandingan antara limfosit dan monosit. LMR mencerminkan keseimbangan antara status kekebalan tubuh dan tingkat beban tumor. Hingga saat ini, studi yang membahas secara spesifik mengenai hubungan LMR pre-operatif dengan *Performance Status* pada pasien karsinoma buli masih sangat terbatas. Suatu studi bertujuan untuk menganalisis peranan biomarker berbasis limfosit serum pada hasil onkologis utama setelah *Trimodal Therapy* (TMT) pada 176 pasien MIBC. Penelitian tersebut menemukan bahwa pasien dengan pra-LMR yang rendah memiliki usia yang lebih tua ( $p = 0,02$ ) dan memiliki *Performance Status* (PS) yang lebih buruk ( $p = 0,03$ ) dibandingkan pasien yang memiliki pra-LMR tinggi.<sup>6</sup>

Studi sebelumnya yang bertujuan untuk mengevaluasi mengenai kombinasi *Performance Status* dan LMR sebagai penanda prognostik dengan menggunakan 100 pasien *Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck* (SCCHN) juga menunjukkan hasil yang hampir serupa. Studi tersebut menemukan bahwa pasien laki-laki, dengan PS rendah, dan LMR 1,944 secara independen terkait dengan OS yang buruk ( $p=0,004$ ,  $p=0,015$ , dan  $p=0,048$ ). Selain itu, studi tersebut juga melaporkan bahwa pasien dengan LMR 1,944 dan PS rendah memiliki hubungan dengan PFS yang buruk.<sup>10</sup>

*Performance Status* menjadi suatu hal yang penting dan perlu diperhatikan dalam tatalaksana karsinoma buli. Salah satu metode mengukur *Performance Status* adalah skor karnofsky. Skor karnofsky memungkinkan pasien diklasifikasikan

berdasarkan gangguan fungsional mereka. Hal ini dapat digunakan untuk membandingkan efektivitas terapi yang berbeda dan menilai prognosis pada pasien kanker buli. Semakin rendah skor karnofsky, maka semakin buruk kelangsungan hidup pasien. Dengan kata lain, *Performance Status* memiliki keterkaitan dengan kelangsung hidup atau prognosis pasien.<sup>11,12</sup> Sebagian besar studi lebih memfokuskan penelitian mengenai peranan LMR sebagai penanda prognostik pada pasien karsinoma buli dan masih sangat jarang yang secara spesifik meneliti hubungannya dengan skor karnofsky yang mengukur *Performance Status*.

Sejalan dengan hal tersebut, studi Hinata *et al* yang menggunakan 730 sampel bertujuan untuk menilai hubungan *Performance Status* dengan prognosis setelah kistektomi radikal pada pasien karsinoma buli. Studi tersebut memperoleh bahwa sebanyak 561 (76,8%) dan 169 (23,2%) pasien memiliki karnofsky *performance status* sebesar 90 dan 80. Kekambuhan penyakit dan kematian terjadi pada 257 (35,2%) dan 249 (34,1%) pasien. Analisis multivariat menunjukkan dampak independen dari karnofsky *Performance Status*, stadium T patologis, keterlibatan nodus, dan invasi limfovaskular pada *Overall Survival* (OS). Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa adanya hubungan yang signifikan antara gangguan *Performance Status* dan prognosis yang buruk pada pasien dengan karsinoma buli yang menjalani kistektomi radikal.<sup>13</sup> Hasil ini juga serupa dengan studi sebelumnya oleh Weizer *et al* yang memperoleh bahwa pasien dengan karnofsky *Performance Status* 80 atau kurang memiliki risiko kematian 1,8 kali dibandingkan pasien dengan karnofsky *Performance Status* 90 atau lebih (95% CI 1,0-3,2,  $p = 0,05$ ).<sup>7</sup>

Sejalan dengan keterkaitan antara *Performance Status* dengan prognosis pasien, hal tersebut juga telah diteliti pada penelitian Lee *et al* yang bertujuan untuk mengevaluasi nilai prediktif skor prognostik pre operatif dalam membedakan NMIBC dan MIBC. Penelitian tersebut menggunakan 226 pasien yang terdiri dari 175 pasien dengan NMIBC (stadium Ta dan T1) dan 51 pasien dengan MIBC (stadium

T2+). Berdasarkan hasil analisis univariat regresi logistik diperoleh bahwa LMR merupakan prediktor yang signifikan dari MIBC (OR=4,105; 95%CI=1,935-8,710;  $p = 0,000$ ).<sup>5</sup>

Hasil penelitian ini juga sejalan dengan suatu meta analisis yang bertujuan untuk mengevaluasi nilai prognostik LMR pre-operatif pada karsinoma buli. Studi tersebut menggunakan sembilan penelitian dengan jumlah 5.638 pasien kanker. Pasien dengan LMR tinggi cenderung memiliki OS yang baik (HR: 0,63, 95% CI: 0,50-0,80,  $p < 0,001$ ), RFS (HR: 0,59, 95% CI: 0,38-0,91,  $p = 0,17$ ), dan CSS (HR: 0,76, 95% CI: 0,70-0,83,  $p < 0,001$ ). Selain itu, korelasi antara LMR dan parameter klinikopatologi juga dievaluasi pada studi ini. LMR rendah sangat berkorelasi dengan usia ( $\geq 60$ ), diferensiasi (rendah), stadium T (III-IV), metastasis kelenjar getah bening, dan *Concomitant Cis*. Dengan kata lain, studi tersebut menyimpulkan bahwa LMR pre operatif merupakan prediktor yang berguna untuk menentukan prognosis pada pasien karsinoma buli.<sup>14</sup>

Studi Adamkiewicz *et al* bertujuan untuk mengevaluasi penanda baru yang memiliki nilai prognostik tertinggi dari perkembangan pada pasien dengan kanker kandung kemih yang menerima imunoterapi BCG. Studi yang menggunakan 125 pasien NMIBC tersebut menemukan bahwa LMR terbukti menjadi penanda prognostik independen berdasarkan hasil analisis multivariat. Berdasarkan analisis multivariat, LMR memiliki nilai prognostik tertinggi pada semua variabel (OR = 0,54;  $p < 0,001$ ).<sup>8</sup>

Studi Temraz *et al* bertujuan untuk mengetahui efek dari LMR pra operasi pada *Overall Survival* (OS) dan *Time to Treatment Recurrence* (TTR) pada pasien karsinoma buli. Studi tersebut menemukan bahwa peningkatan LMR pra operasi secara signifikan terkait dengan peningkatan TTR ( $p = 0,001$ ) dan OS ( $p = 0,020$ ). Pasien dengan LMR  $\leq 2,87$  menunjukkan TTR median 2,0 tahun (95% CI, 0,27-3,73), sedangkan pasien dengan LMR  $> 2,87$  memiliki TTR median 11,1 tahun (95% CI, 2,31-19,88) ( $p = 0,001$ ). Pasien dengan LMR  $\leq 2,81$  menunjukkan OS median 2,7 tahun (95% CI, 0,63-4,70), sedangkan pasien dengan LMR  $> 2,81$  memiliki OS median 6,0 tahun

(95% CI, 3,60-8,40) ( $p = 0,020$ ).<sup>9</sup>

Berbagai literatur telah menyebutkan bahwa *Performance Status* dapat digunakan sebagai acuan dalam menentukan prognosis pasien.<sup>11,12</sup> Sejalan dengan hal tersebut, LMR sebagai sistem prognostik berbasis inflamasi komposit, telah menunjukkan nilai prognostik yang besar pada beberapa karsinoma, termasuk karsinoma buli. Namun, mekanisme molekuler yang mendasarinya belum cukup dijelaskan. Limfosit memainkan peran kunci dalam imunitas antikanker dan penurunan jumlah limfosit telah dilaporkan dikaitkan dengan prognosis yang buruk.<sup>15,16</sup> Limfosit meningkatkan antitumor reaksi untuk menekan proliferasi sel tumor, migrasi, dan angiogenesis.<sup>17</sup> Limfosit dapat meningkatkan kekebalan dan pengawasan terhadap kanker dengan menghambat proliferasi sel tumor, invasi dan metastasis.<sup>18,19</sup> Jadi, sirkulasi limfosit yang rendah bertanggung jawab atas respon imun yang lemah sehingga tidak mencukupi melawan tumor.<sup>20,21</sup> Limfosit penginfiltrasi tumor (TIL) adalah komponen penting dari lingkungan mikro imun antitumor dan terlibat dalam beberapa tahap perkembangan tumor.<sup>14</sup> Limfosit sitotoksik, terutama sel T sitotoksik, sangat penting untuk menghilangkan sel-sel karsinoma sisa dan sedang diterapkan dalam imunoterapi.<sup>22</sup>

Komponen LMR lainnya adalah monosit. Monosit berkontribusi pada perkembangan kanker. Monosit yang bersirkulasi berdiferensiasi menjadi makrofag di lingkungan mikro kanker. Sebagian besar makrofag dalam lingkungan mikro kanker mendorong pertumbuhan tumor, angiogenesis dan metastasis. Dengan demikian peningkatan jumlah monosit telah dilaporkan dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Dalam beberapa penelitian lain, monosit meningkatkan proliferasi sel tumor dan dimodulasi lingkungan mikro tumor untuk memfasilitasi angiogenesis, invasi tumor dan metastasis, dan seperti kanker pasien dengan monosit rendah memiliki prognosis yang buruk.<sup>23</sup> Monosit diperkirakan memiliki dampak pada tumorigenesis melalui diferensiasi menjadi *tumor-associated macrophages* (TAMs). TAM direkrut ke lokasi tumor dengan memperoleh sinyal dari faktor kemotaktik

yang diturunkan dari tumor.<sup>14</sup> Oleh karena itu, jumlah dan persentase monosit dapat mewakili TAM yang mencerminkan beban tumor. Studi terbaru melaporkan bahwa peningkatan infiltrasi TAM dikaitkan dengan hasil dari berbagai jenis karsinoma.<sup>24</sup> Dengan demikian, LMR dapat mewakili keseimbangan antara reaksi imun antitumor dan fungsi promosi tumor.

Peranan limfosit dan monosit dalam progresivitas kanker telah ditegaskan pada beberapa studi sebelumnya. Ma et al menyebutkan bahwa LMR merupakan sistem prognostik berbasis inflamasi komposit yang telah menunjukkan nilai prognostik yang besar pada banyak kanker. Namun, mekanisme molekuler yang mendasarinya belum dijelaskan secara jelas. Limfosit memiliki peran utama dalam menekan proliferasi dan migrasi sel kanker. *Tumor-infiltrating lymphocytes* (TILs) adalah komponen vital dari lingkungan mikro imun antitumor dan terlibat dalam beberapa tahap perkembangan tumor. Limfosit sitotoksik, terutama sel T sitotoksik, sangat penting untuk menghilangkan sisa sel kanker dan diterapkan dalam imunoterapi.<sup>14</sup>

Limfosit diketahui berperan dalam respon imun anti-tumor seluler dan humoral. Limfosit yang aktif berperan dalam kematian sel sitotoksik dan menghambat proliferasi dan migrasi sel kanker. Studi sebelumnya melaporkan bahwa perekrutan dan proliferasi limfosit di area tumor tanpa proliferasi sel tumor dan kaya akan apoptosis sel tumor.<sup>25</sup> Oleh karena itu, limfopenia dapat mencerminkan kekebalan inang yang buruk terhadap kanker dan lingkungan mikro yang menguntungkan untuk pertumbuhan tumor. Mekanisme yang mendasari limfopenia pretreatment pada tumor padat belum sepenuhnya diklarifikasi dan bersifat multifaktorial. Limfopenia dapat terjadi akibat peningkatan apoptosis limfosit dan/atau perubahan homeostasis limfosit. Selain itu, peningkatan ekspresi ligan Fas (FasL) dalam sel tumor memediasi apoptosis TILs serta limfosit yang bersirkulasi berkaitan dengan kekebalan terhadap tumor. Produksi yang berlebihan seperti *transforming growth factor* (TGF- $\beta$ ) dan IL-10 oleh sel tumor khususnya selama

pertumbuhan tumor dapat menekan jalur efektor yang berbeda dari respon imun. Paparan TGF- $\beta$  mengurangi ekspresi aktivator apoptosis (seperti perforin dan granzyme A dan B) pada sel T sitotoksik yang menginfiltrasi jaringan tumor. Selain itu, pertumbuhan tumor meningkatkan rekrutmen sel T regulator CD4+ yang mengeluarkan IL-10 dan TGF- $\beta$  dan menekan respons sel T CD8+ efektor. IL-10 memberikan efek penghambatan pada presentasi antigen kelas I *major histocompatibility complex* (MHC).<sup>25</sup>

Meskipun banyak penelitian sebelumnya berfokus pada imunitas yang dimediasi sel-T, sel B memainkan peran yang sama pentingnya dalam memodulasi respons imun anti-tumor dan dalam karsinogenesis. Sel B secara klasik dikenal karena perannya sebagai penghasil antibodi. Sel B yang menginfiltrasi tumor memiliki hubungan dengan peningkatan kelangsungan hidup pasien kanker. Hasil dari pengamatan klinis ini menunjukkan bahwa mekanisme potensial yang mendasari kekebalan anti-tumor sel B mungkin melibatkan sel B yang menginfiltrasi tumor dapat merekrut dan mempertahankan sel T di lokasi tumor, sehingga memfasilitasi dan mempertahankan respons sel T yang menghambat perkembangan tumor.<sup>25</sup> Selain itu, sel B yang menginfiltrasi tumor dapat berfungsi sebagai sel penyaji antigen untuk membantu kekebalan anti-tumor. Dengan demikian, dimungkinkan untuk menghasilkan respons imun yang lebih kuat dan lebih lama di lokasi tumor dengan mempromosikan interaksi kooperatif sel B dan sel T.<sup>25</sup>

Monosit diperkirakan berdampak pada tumorigenesis melalui diferensiasi menjadi *tumor-associated macrophages* (TAMs). TAM direkrut ke situs tumor dengan memperoleh sinyal dari faktor kemotaktik yang berasal dari tumor. Oleh karena itu, jumlah dan persentase monosit dapat mewakili TAM yang mencerminkan beban tumor. Beberapa literatur melaporkan bahwa peningkatan infiltrasi TAM dikaitkan dengan hasil dari berbagai jenis kanker. Dengan kata lain, LMR dapat mewakili keseimbangan antara reaksi imun antitumor dan fungsi promosi tumor.<sup>14</sup>

### Penentuan Nilai Cutoff untuk Penilaian LMR Terhadap Performance Status Pasien Karsinoma Buli

Nilai titik potong (*cut off point*) untuk penilaian LMR terhadap *performance status* pasien karsinoma buli pada penelitian ini ditentukan berdasarkan kurva *receiver operating characteristic* (ROC). Kurva ROC adalah kurva antara nilai sensitivitas dan 1-spesifisitas dari suatu tes diagnostik. Sementara itu, *area under curve* (AUC) merupakan area yang efektif digunakan untuk menentukan akurasi dari sebuah tes diagnostik. Nilai AUC bervariasi mulai dari nol hingga satu yang mana nilai mendekati satu menunjukkan bahwa akurasi yang semakin baik dari sebuah tes diagnostik.<sup>26,27</sup>

Berdasarkan penelitian ini, ditemukan nilai titik potong LMR terhadap *performance status* adalah sebesar 2,474. Selanjutnya, berdasarkan analisis kurva ROC ditemukan nilai AUC sebesar 0,341 dengan IK 95% 0,192-0,490 ( $p < 0,036$ ). Berdasarkan tabulasi silang yang dilakukan penelitian ini dihitung nilai sensitivitas dan spesifisitas dari LMR terhadap *performance status* dan didapatkan nilai sensitivitas sebesar 40,9% dan spesifisitas sebesar 86,36%.

Hingga saat ini belum ada *guideline* ataupun konsensus mengenai cutoff dari LMR pada pasien karsinoma buli. Hasil penelitian ini serupa dengan studi Temraz et al yang menggunakan 67 sampel serta bertujuan untuk mengetahui efek dari LMR pra operasi pada *overall survival* (OS) dan *time to treatment recurrence* (TTR) pada pasien karsinoma buli. Studi tersebut memperoleh cutoff sebesar 2,87.<sup>9</sup> Studi lain oleh D'Andrea et al yang menggunakan 4335 pasien karsinoma buli menggunakan nilai cutoff untuk LMR adalah 3,5.<sup>4</sup> Sementara, studi Zhang et al yang menggunakan 124 pasien karsinoma buli memperoleh cutoff LMR sebesar 4,0.<sup>28</sup>

Studi sebelumnya pernah dilakukan oleh Adamkiewicz et al yang menggunakan 125 pasien *non-muscle invasive bladder cancer* bertujuan untuk mengevaluasi penanda baru yang memiliki nilai prognostik tertinggi dari perkembangan pada pasien dengan kanker kandung kemih yang menerima imunoterapi BCG. Studi tersebut menemukan bahwa LMR memiliki AUC sebesar 0,756. Adapun



cutoff menurut kurva ROC untuk LMR adalah 3,25 ( $p = 0.001$ ).<sup>8</sup>

Studi Lee *et al* bertujuan untuk mengevaluasi nilai prediktif skor prognostik pre operatif dalam membedakan *nonmuscle invasive* (NMIBC) dan *muscle invasive bladder cancer* (MIBC). Cutoff LMR yang diperoleh pada studi tersebut adalah <1,7 dan memiliki *area under the curve* (AUC) sebesar 0,650. Berdasarkan studi tersebut, sensitivitas dari LMR adalah 37,3%, sedangkan spesifisitas LMR sebesar 88,0% ( $p=0,0015$ ).<sup>5</sup>

Penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan, seperti tidak dilakukan follow up pada pasien terkait penilaian karnofsky score pasien sehingga data yang dihasilkan hanya merepresentasikan temuan satu waktu tanpa adanya keterlibatan kondisi selanjutnya dari pasien.

## SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa nilai LMR berhubungan dengan *Performance Status* yang diukur dengan menggunakan *Karnofsky Score*. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk lebih menganalisis mengenai faktor lain yang menentukan hubungan LMR dengan *Performance Status* yang diukur dengan menggunakan *Karnofsky Score*.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak adanya konflik kepentingan yang berhubungan dengan penulisan manuskrip ini.

## PENDANAAN

Penelitian ini tidak memperoleh dana dari sektor swasta maupun pemerintah.

## ETIKA PENELITIAN

Penelitian ini telah memperoleh persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dengan nomor referensi 111/UN14.2.VII 14/LT/2021.

## KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis memiliki tanggung jawab dan sangat berperan, mulai dari perancangan kerangka dan konsep penelitian, proses pengumpulan data, pengolahan data, analisis statistik, penyusunan laporan penelitian, hingga penulisan naskah publikasi atau manuskrip ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7–34. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.
2. Richters A, Aben KKH, Kiemeny LALM. The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World J Urol*. 2020;38(8):1895–904. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00345-019-02984-4>.
3. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell*. 2010;140(6):883–99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>.
4. D'Andrea D, Moschini M, Gust KM, Abufaraj M, Özsoy M, Mathieu R, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio as biomarkers for predicting lymph node metastasis and survival in patients treated with radical cystectomy. *J Surg Oncol*. 2017;115(4):455–61. DOI: <https://doi.org/10.1002/jso.24521>.
5. Lee SM, Russell A, Hellawell G. Predictive value of pretreatment inflammation-based prognostic scores (Neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, and lymphocyte-to-monocyte ratio) for invasive bladder carcinoma. *Korean J Urol*. 2015;56(11):749–55. DOI: <https://doi.org/10.4111/kju.2015.56.11.749>.
6. Kool R, Marcq G, Shinde-Jadhav S, Mansure JJ, Saleh R, Rajan R, et al. Role of Serum Lymphocyte-derived Biomarkers in Nonmetastatic Muscle-invasive Bladder Cancer Patients Treated with Trimodal Therapy. *Eur Urol Open Sci*. 2022;36:26–33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euros.2021.11.011>.
7. Weizer AZ, Joshi D, Daignault S, Kinnaman M, Hussain M, Montie JE, et al. Performance status is a predictor of overall survival of elderly patients with muscle invasive bladder cancer. *J Urol*. 2007;177(4):1287–93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.11.060>.
8. Adamkiewicz M, Bryniarski P, Kowalik M, Burzyński B, Rajwa P, Paradysz A. Lymphocyte-to-Monocyte Ratio Is the Independent Prognostic Marker of Progression in Patients Undergoing BCG-Immunotherapy for Bladder Cancer. *Front Oncol*. 2021;11(March):1–6. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.655000>.
9. Temraz S, Mukherji D, Farhat ZAA, Nasr R, Charafeddine M, Shahait M, et al. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio predicts clinical outcome in patients undergoing radical

- cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder: A retrospective analysis. *BMC Urol*. 2014;14(1):1–6. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2490-14-76>.
10. Aoyama J, Kuwahara T, Sano D, Fujisawa T, Tokuhisa M, Shimizu M, et al. Combination of Performance Status and Lymphocyte-monocyte Ratio as a Novel Prognostic Marker for Patients With Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Cancer diagnosis Progn*. 2021;1(4):353–61. DOI: <https://doi.org/10.21873/cdp.10047>.
  11. Yildiz Çeltek N, Süren M, Demir O, Okan İ. Karnofsky performance scale validity and reliability of Turkish palliative cancer patients. *Turkish J Med Sci*. 2019;49(3):894–8. DOI: <https://doi.org/10.3906/sag-1810-44>.
  12. Evers PD, Logan JE, Sills V, Chin AI. Karnofsky performance status predicts overall survival, cancer-specific survival, and progression-free survival following radical cystectomy for urothelial carcinoma. *World J Urol*. 2014;32(2):385–91. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1110-7>.
  13. Hinata N, Miyake H, Miyazaki A, Nishikawa M, Tei H, Fujisawa M. Performance status as a significant prognostic predictor in patients with urothelial carcinoma of the bladder who underwent radical cystectomy. *Int J Urol*. 2015;22(8):742–6. DOI: <https://doi.org/10.1111/iju.12804>.
  14. Ma JY, Hu G, Liu Q. Prognostic significance of the lymphocyte-to-monocyte ratio in bladder cancer undergoing radical cystectomy: A meta-analysis of 5638 individuals. *Dis Markers*. 2019;2019. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/7593560>.
  15. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436–44. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature07205>.
  16. Stotz M, Pichler M, Absenger G, Szkandera J, Arminger F, Schaberl-Moser R, et al. The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage III colon cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(2):435–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.785>
  17. Putera GDA, Mulyawan IM, Sudartana IK. Hubungan antara Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) dengan Tumor-Infiltrating Lymphocyte (TIL), staging, dan grading histopatologi pasien kanker kolorektal di RSUP Sanglah, Bali, Indonesia. *Intisari Sains Medis*. 2020;11(3):1354–8. DOI: <https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.780>.
  18. Wiguna IGWW, Remitha NPSI, Sadvika IGAS, Wiranata S, Putra IWAS, Adiputra PAT, et al. Pretreatment Leukocyte Count Ratios as Metastatic Predictive Factors in Luminal Type Breast Cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2022;23(5):1595–601. DOI: <https://doi.org/10.31557/apjcp.2022.23.5.1595>.
  19. Prabawa IPY, Bhargah A, Liwang F, Tandio DA, Tandio AL, Lestari AAW, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as a



- predictive value of hematological markers in cervical cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2019;20(3):863–8. DOI: <https://doi.org/10.31557/apjcp.2019.20.3.863>.
20. Seliger B. The Role of the Lymphocyte Functional Crosstalk and Regulation in the Context of Checkpoint Inhibitor Treatment—Review. *Front Immunol.* 2019;10(September). DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02043>.
  21. Bastid J, Bonnefoy N, Eliaou JF, Bensussan A. Lymphocyte-derived interleukin-17A adds another brick in the wall of inflammation-induced breast carcinogenesis. *Oncoimmunology.* 2014;3(3):10–2. DOI: <https://doi.org/10.4161/onci.28273>.
  22. Minami T, Minami T, Shimizu N, Yamamoto Y, Velasco M De, Nozawa M. Identification of Programmed Death Ligand 1 – derived Peptides Capable of Inducing Cancer-reactive. *J Immunother.* 2015;38(7):285–91. DOI: <https://doi.org/10.1097/CJI.000000000000090>
  23. Olingy CE, Dinh HQ, Hedrick CC. Monocyte heterogeneity and functions in cancer. *J Leukoc Biol.* 2019;106(2):309–22. DOI: <https://doi.org/10.1002/jlb.4ri0818-311r>.
  24. Yang M, Li Z, Ren M, Li S, Zhang L, Zhang X, et al. Stromal Infiltration of Tumor-Associated Macrophages Conferring Poor Prognosis of Patients with Basal-Like Breast Carcinoma. *J Cancer.* 2018;9(13):2308–16. DOI: <https://doi.org/10.7150/jca.25155>
  25. Zhao J, Huang W, Wu Y, Luo Y, Wu B, Cheng J, et al. Prognostic role of pretreatment blood lymphocyte count in patients with solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2020;20:15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12935-020-1094-5>.
  26. Polo TCF, Miot HA. Use of roc curves in clinical and experimental studies. *J Vasc Bras.* 2020;19:1–4. DOI: <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200186>.
  27. Dahlan M. Statistik untuk Kedokteran dan Kesehatan : Deskriptif, Bivariat dan Multivariat. 6th ed. Jakarta: Epidemiologi Indonesia; 2014.
  28. Zhang GM, Zhu Y, Luo L, Wan FN, Zhu YP, Sun LJ, et al. Preoperative lymphocyte-monocyte and platelet-lymphocyte ratios as predictors of overall survival in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Tumor Biol.* 2015;36(11):8537–43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3613-x>.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution