

# Hubungan antara *platelet lymphocyte ratio* (PLR) dengan sub tipe kanker payudara pada pasien kanker payudara di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar



I Gusti Ngurah Ari Aditya Satriya Wibawa<sup>1\*</sup>, Ida Bagus Suryawisesa<sup>2</sup>,  
I Ketut Widiana<sup>2</sup>, I Gede Budhi Setiawan<sup>2</sup>

## ABSTRACT

**Background:** Breast cancer is one of the most diagnosed malignancies, as well as the leading cause of cancer mortality in women worldwide. The research objective was to analyze the relationship between PLR and breast cancer subtypes in breast cancer patients in Bali.

**Methods:** This study used a cross sectional design to assess how PLR could predict cancer subtypes in breast cancer patients involving 52 respondents by consecutive sampling.

**Result:** age  $\leq$  51 years is the most respondents, 69.7% with p-value 0.218. The location of the left breast tumor was found to be more than 63.2% with a p-value of 0.416. The best cut-off point lies at 162.1.  $PLR \leq 162.1$  with the luminal subtype of breast cancer,

there were 22 respondents 66.7% with an OR of 4.3 (CI: 1.29-14.50) and a p-value of 0.015. The results of logistic regression analysis showed that PLR is the dominant factor causing the luminal subtype of breast cancer.

**Conclusion:** Age and location of the tumor were not associated with breast cancer subtypes. PLR was significantly positive, and the strength of the association was moderate with the non-luminal subtype of breast cancer. PLR values tended to be higher in non-luminal cancer subtypes compared to luminal cancer subtypes. PLR has a dominant effect on the age and location of the tumor on the non-luminal subtype of breast cancer.

**Keywords:** platelets, platelet lymphocyte ratio, cancer subtypes, breast cancer

**Cite This Article:** Wibawa, I.G.N.A.S., Suryawisesa, I.B., Widiana, I.K., Setiawan, I.G.B. 2020. Hubungan antara *platelet lymphocyte ratio* (PLR) dengan sub tipe kanker payudara pada pasien kanker payudara di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar. *Intisari Sains Medis* 11(3): 763-769. DOI: [10.15562/ism.v11i3.834](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.834)

## ABSTRAK

**Latar Belakang:** Kanker payudara adalah salah satu keganasan yang paling banyak didiagnosis, serta penyebab mortalitas akibat kanker terbanyak pada wanita di seluruh dunia. Tujuan penelitian untuk menganalisis hubungan PLR dengan sub tipe kanker payudara pada penderita kanker payudara di Bali.

**Metode:** Penelitian ini menggunakan rancangan *cross sectional* untuk menilai bagaimana PLR dapat memprediksi sub tipe kanker pada pasien kanker payudara yang melibatkan 52 responden secara *consecutive sampling*.

**Hasil:** umur  $\leq$  51 tahun merupakan responden terbanyak (69,7%) dengan p-value 0,218. lokasi tumor mammae kiri didapatkan lebih banyak (63,2%) dengan p-value 0,416. Cutt off point terbaik terletak pada angka 162,1.  $PLR \leq 162,1$  dengan sub tipe luminal

kanker payudara didapatkan sebanyak 22 responden (66,7%) dengan OR 4,3 (IK: 1,29-14,50) dan p-value 0,015. Hasil analisis regresi logistik didapatkan PLR merupakan faktor dominan yang menyebabkan sub tipe luminal kanker payudara.

**Kesimpulan:** Umur dan lokasi tumor tidak berhubungan dengan sub tipe kanker payudara. PLR berhubungan positif secara signifikan dan kekuatan hubungan moderate dengan sub tipe non luminal kanker payudara. Nilai PLR cenderung tinggi didapatkan pada sub tipe kanker non luminal dibandingkan dengan sub tipe kanker luminal. PLR mempunyai pengaruh dominan dibandingkan dengan umur dan lokasi tumor terhadap sub tipe non luminal kanker payudara.

**Kata kunci:** platelet, platelet lymphosit ratio, sub tipe kanker, kanker payudara

**Sitasi Artikel ini:** Wibawa, I.G.N.A.S., Suryawisesa, I.B., Widiana, I.K., Setiawan, I.G.B. 2020. Hubungan antara *platelet lymphocyte ratio* (PLR) dengan sub tipe kanker payudara pada pasien kanker payudara di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar. *Intisari Sains Medis* 11(3): 763-769. DOI: [10.15562/ism.v11i3.834](https://doi.org/10.15562/ism.v11i3.834)

## PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah salah satu keganasan yang paling banyak terdiagnosis, serta penyebab

mortalitas akibat kanker terbanyak pada wanita di seluruh dunia. Sel-sel kanker dapat menyebar melalui aliran darah, sistem limfatik, atau menembus

<sup>1</sup>Residen Bedah Umum,  
Departemen Ilmu Bedah, Fakultas  
Kedokteran Universitas Udayana,  
Rumah Sakit Umum Pusat  
Sanglah, Denpasar, Bali

<sup>2</sup>Divisi Bedah Onkologi,  
Departemen Ilmu Bedah, Fakultas  
Kedokteran Universitas Udayana,  
Rumah Sakit Umum Pusat  
Sanglah, Denpasar, Bali

\*Korespondensi:  
I Gusti Ngurah Ari Aditya Satriya  
Wibawa; Residen Bedah Umum,  
Departemen Ilmu Bedah, Fakultas  
Kedokteran Universitas Udayana,  
Rumah Sakit Umum Pusat  
Sanglah, Denpasar, Bali;  
[ariadityasatriawibawa@gmail.com](mailto:ariadityasatriawibawa@gmail.com)

lapisan penutup rongga organ tubuh yang biasa disebut metastasis. Metastasis merupakan faktor penting dalam perkembangan kanker payudara, karena metastasis bertanggung jawab atas sebagian besar kematian akibat kanker payudara. Pada tahun 1863 seorang ahli patologi Jerman bernama Rudolph Virchow berhipotesis bahwa kanker berasal peradangan kronis. Sudah cukup lama diketahui peradangan dan kanker payudara memiliki semacam hubungan fungsional.<sup>1-14</sup>

Karakteristik tumor dan respon inflamasi, memiliki kontribusi terhadap hasil klinis pasien kanker payudara.<sup>15-26</sup> Analisis histopatologis tumor telah menunjukkan infiltrasi tumor oleh sel secara inflamasi dan limfositik. Infiltrat imun bersifat heterogen antara tipe tumor dan berbeda pada setiap pasien. Interaksi sistem kekebalan tubuh dengan sel tumor pada kanker payudara berkaitan dengan prognosis.<sup>27</sup> Respon inflamasi pada pasien memegang peranan sangat penting pada karsinogenesis dan progresi dari kanker, dimana progresifitas kanker dan prognosis dipengaruhi oleh respon inflamasi dari tubuh di dalam *micro environment* tumor. Komponen respon inflamasi sistemik yang ditandai dengan peningkatan limfosit, neutrofil, dan platelet diketahui memiliki peran penting pada karsinogenesis, progresifitas tumor.<sup>21,23</sup>

Platelet berperan penting dalam pertumbuhan tumor. Platelet dapat mempromosikan perkembangan tumor dengan meningkatkan angiogenesis. Terdapat korelasi langsung antara jumlah platelet yang bersirkulasi dengan tingkat serum *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Sel-sel tumor cenderung mengalami agregasi membentuk gumpalan dalam sirkulasi dengan adhesi. Platelet tidak hanya bisa meningkatkan tumor angiogenesis dan metastasis, melainkan juga melindungi sel tumor tersebut dari respon imun anti tumor.<sup>24-31</sup>

Sejauh ini cukup banyak penelitian mengenai platelet sebagai penanda inflamasi, dimana peningkatan platelet yang signifikan sebagai penanda hasil yang buruk pada kanker payudara. Beberapa penelitian mengatakan platelet memiliki keterkaitan dengan prognosis dan sensitivitas dari kemoterapi.<sup>32</sup> Interaksi antara sistem imun tubuh dengan sel tumor pada kanker payudara nampaknya berhubungan dengan prognosis. *Platelet lymphocyte ratio* (PLR) mudah diukur, dinilai, dan merupakan penanda peradangan subklinis yang memiliki peran prognostik pada berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara.<sup>30</sup>

Beberapa penelitian meneliti tentang respon *platelet lymphocyte ratio* (PLR) sebagai indikator peradangan sistemik pada kanker payudara dan

hubungan PLR sebagai indikasi dari peningkatan respon inflamasi yang berhubungan dengan prognosis dan karakteristik tumor yang lebih ganas pada kanker payudara. Semakin meningkatnya nilai PLR maka akan menurunkan tingkat keberlangsungan hidup secara keseluruhan pada pasien dengan kanker payudara. Selain itu dikatakan pula peningkatan nilai PLR dapat meningkatkan peluang terjadinya metastasis lebih jauh pada pasien kanker payudara.<sup>18,27,32</sup>

Kanker payudara merupakan penyakit yang sangat heterogen dengan berbagai manifestasi morfologi dan klinis, yang hasilnya tergantung pada respon terapi. Baru-baru ini, terapi kanker payudara ditargetkan berdasarkan genetik, hormonal, atau subtipe imunohistokimia (IHK) yang dimiliki oleh kanker payudara. Oleh karena itu, pemeriksaan subtipe IHK menggunakan jaringan kanker payudara secara aktif dilakukan. Subtipe kanker payudara terdiri dari *estrogen receptor* (ER), *progesteron receptor* (PR), reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia 2 (HER2), serta *triple negative breast cancer* (TNBC).<sup>26</sup>

Kanker payudara terdiri dari banyak subtipe dengan fitur biologis yang berbeda. Masing-masing subtipe kanker payudara memiliki pola respon yang berbeda untuk berbagai modalitas pengobatan dan hasil klinis. Kanker payudara telah dikelompokkan menjadi subtipe intrinsik yang berbeda dengan hasil klinis yang berbeda sesuai pola ekspresi gen dan masing-masing subtipe intrinsik diwakili oleh subtipe imunohistokimia.<sup>30</sup>

Penelitian mengenai hubungan PLR terhadap subtipe kanker payudara masih menjadi kontroversi. Beberapa penelitian melaporkan bahwa PLR tidak memiliki hubungan dengan *disease free survival* (DFS) pada pasien kanker payudara dengan HER2+. Pada penelitian ini meneliti tentang apakah NLR dan PLR dapat mempengaruhi DFS terhadap pasien kanker payudara dengan HER2+ yang mendapat kemotapi adjuvan. Dikatakan pula pada beberapa penelitian yakni PLR mempengaruhi DFS pada pasien kanker payudara dengan HER2+.<sup>12,30</sup>

Pada studi lainnya menunjukkan bahwa PLR memiliki hubungan dengan DFS pada pasien kanker payudara dengan HER2+. Dalam studi tersebut meneliti tentang faktor yang mempengaruhi DFS terhadap pasien kanker payudara dengan HER2+ yang mendapat kemotapi adjuvan. PLR merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi DFS pada pasien kanker payudara dengan HER2+.<sup>17,19,31</sup>

Saat ini strategi untuk terapi kanker payudara yang memperhitungkan status reseptor masih kurang, karena itulah akhirnya penelitian ini mengeksplor hubungan antara PLR dengan status reseptor. Pada penelitian yang dilakukan oleh

Zhang ditemukan hasil bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara PLR dan status reseptor (ER,PR,HER2+).<sup>32</sup> Hubungan antara PLR dengan sub tipe kanker payudara masih belum banyak diketahui. PLR merupakan suatu penanda yang mudah diukur namun belum banyak diketahui perannya pada setiap reseptor pada sub tipe kanker payudara. Oleh sebab itu, penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara *platelet lymphocyte ratio* (PLR) dengan sub tipe kanker payudara pada pasien kanker payudara yang berada di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah, Denpasar

## METODE

Penelitian ini menggunakan rancangan *cross sectional* untuk menilai bagaimana PLR dapat memprediksi sub tipe kanker pada pasien kanker payudara yang dirawat di RSUP Sanglah melalui pengamatan rekam medis pasien di Instalasi Rekam Medis RSUP Sanglah Denpasar. Penelitian ini melibatkan 51 responden yaitu seluruh penderita berusia lebih dari 18 tahun yang mengalami kanker payudara dan belum pernah mendapatkan pengobatan kanker. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*.

## HASIL

Penelitian ini melibatkan 52 responden pasien kanker payudara dengan data yang diambil secara retrospektif.

Pada **Tabel 1** mendeskripsikan karakteristik berdasarkan umur didapatkan umur  $\leq 51$  tahun sebanyak 23 responden (69,7%) dengan *p-value* 0,218  $> 0,05$  dimana berarti bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara umur dengan sub tipe kanker payudara. Pendidikan SMA dengan tipe luminal sebanyak 15 responden (45,5%) dengan *p-value* 0,704  $> 0,05$  yang berarti tidak ada hubungan yang signifikan antara pendidikan dengan sub tipe kanker payudara.

Karakteristik berdasarkan pekerjaan swasta (petani, pedagang dan wiraswasta) dengan sub tipe non-luminal sebanyak 52,6% dengan *p-value* 0,883 yang berarti tidak ada hubungan yang signifikan antara pekerjaan dengan sub tipe kanker payudara. Karakteristik berdasarkan lokasi tumor didapatkan lokasi tumor mammae kiri sebanyak 51,5% dengan *p-value* 0,416  $> 0,05$  berarti lokasi tumor tidak berhubungan secara signifikan dengan sub tipe kanker payudara.

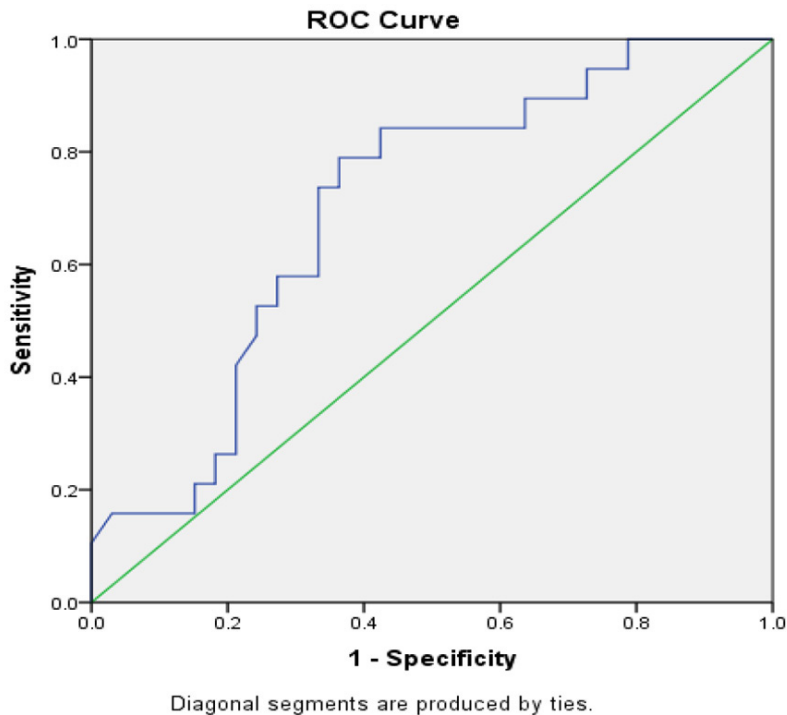
Gambar kurva ROC menunjukkan sensitifitas PLR dengan nilai AUC 70,2%. Secara statistik nilai AUC sebesar 70,2% tergolong cukup. Artinya apabila PLR digunakan untuk menentukan sub tipe non-luminal kanker payudara pada 52 responden maka kesimpulan yang tepat diperoleh pada 36 orang pasien. Secara klinis nilai AUC PLR cukup karena lebih besar daripada nilai AUC minimal yang diharapkan peneliti yaitu sebesar 70%. *Cut-off point* terbaik terletak pada angka 162,1. Hubungan PLR dengan sub tipe kanker payudara dilakukan berdasarkan pada nilai *cut-off point* kemudian dilakukan tabulasi silang (*cross-tabulation*) sehingga didapatkan data seperti **Tabel 2**.

Pada **Tabel 2** menunjukkan variabel PLR  $\leq 162,1$  dengan sub tipe luminal kanker payudara didapatkan sebanyak 22 responden (66,7%) dengan OR 4,3 (IK: 1,29-14,50) dan *p-value* 0,015. Hal ini berarti terdapat yang signifikan antara PLR dengan sub tipe kanker payudara. Nilai OR 4,3 berarti PLR dapat menyebabkan sub tipe non-luminal kanker payudara sebanyak 4,3 kali. Berdasarkan tabel didapat pada kelompok umur  $\leq 51$  tahun sebanyak 23 responden (69,7%) dengan *p-value* 0,218  $> 0,05$ . Hal tersebut memiliki arti bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara umur dengan sub tipe kanker payudara, tetapi nilai OR didapatkan nilai 2 yang berarti umur  $> 51$  tahun dapat menyebabkan sub tipe non-luminal kanker payudara sebanyak 2 kali. Lokasi payudara kiri (*mammae sinistra*) sebanyak 12 responden (63,2%) dengan *p-value* 0,416 berarti lokasi tumor tidak berhubungan secara signifikan dengan sub tipe kanker payudara dengan nilai OR rendah yaitu 0,6.

Pada **Tabel 3** mendeskripsikan kekuatan hubungan antara PLR dengan sub tipe kanker

**Tabel 1. Karakteristik responden berdasarkan umur status pendidikan jenis pekerjaan dan lokasi tumor dengan sub tipe kanker payudara**

Variabel	Sub tipe kanker payudara n= 52		p-value
	Non-luminal	luminal	
Umur (median 51 SD: 10,74)			
> 51 tahun (n,%)	9 (47,4%)	10(30,3%)	0,218
$\leq 51$ tahun	10(52,6%)	23(69,7%)	
Status Pendidikan (n,%)			
SD	5(26,3%)	9(27,3%)	0,704
SMP	3(15,8%)	2(6,1%)	
SMA	8(42,1%)	15(45,5%)	
Perguruan Tinggi	3(15,8%)	7(21,2%)	
Pekerjaan (n,%)			
PNS	2(10,5%)	4(12,1%)	0,883
Ibu Rumah Tangga	7(36,8%)	14(42,4%)	
Swasta (petani,pedagang,wiraswasta)	10(52,6%)	15(45,5%)	
Lokasi tumor (n,%)			
Payudara kanan	7(36,8%)	16(48,5%)	0,416
Payudara kiri	12(63,2%)	17(51,5%)	



**Gambar 1.** Sensitifitas PLR terhadap sub tipe kanker payudara

**Tabel 2.** Hubungan PLR dengan sub tipe kanker payudara

Variabel	Sub tipe kanker payudara		OR	IK 95%	p-value
	Non-luminal n=19	Luminal n=33			
PLR					
> 162,1	13 (68,4%)	11(33,3%)	4,3	1,29-14,50	0,015
≤ 162,1	6(31,6%)	22(66,7%)			
Umur					
> 51 tahun	9 (47,4%)	10(30,3%)	2	0,64-6,65	0,218
≤ 51 tahun	10(52,6%)	23(69,7%)			
Lokasi tumor					
Payudara kanan	7(36,8%)	16(48,5%)	0,6	0,19-1,96	0,418
Payudara kiri	12(63,2%)	17(51,5%)			

**Tabel 3.** Korelasi PLR dengan sub tipe kanker payudara

Variabel	r	p-value
PLR-Sub tipe kanker payudara	0,339	0,014

**Tabel 4.** Pengaruh PLR umur dan lokasi tumor terhadap sub tipe kanker payudara

Variabel	B	OR	IK 95%	p-value
PLR > 162,1	1,435	4,1	1,210-14,564	0,024
Umur > 51 tahun	0,642	1,9	0,532-6,785	0,323
Lokasi Tumor kanan	-0,690	0,5	0,141- 1,791	0,288

payudara dan didapatkan nilai  $r = 0,339$  dengan  $p$ -value 0,014 yang berarti PLR berhubungan positif dan moderat dengan sub tipe kanker payudara.

Pada Tabel 4 mendeskripsikan variabel yang paling dominan berpengaruh terhadap sub tipe kanker adalah PLR > 162,1. Hal ini dapat ditunjukkan oleh nilai B 1,435 yang bernilai positif dan berarti ada hubungan yang positif antara PLR dengan sub tipe kanker payudara. Kemudian nilai OR didapatkan 4,1 (IK: 1,210-14,564) dengan  $p$ -value 0,024 yang berarti ada pengaruh yang signifikan PLR terhadap sub tipe kanker payudara. Nilai OR 4,1 menunjukkan arti bahwa PLR dapat menyebabkan sub tipe kanker payudara sebanyak 4,1 kali.

## DISKUSI

Umur dalam penelitian ini didapatkan dengan nilai median 51 tahun. Hasil median umur ini sama dengan penelitian Lopez,<sup>5</sup> yang mendapatkan nilai median umur 51 tahun pada 288 responden. Umur dalam penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang signifikan dengan sub tipe kanker payudara. Sub tipe luminal pada kanker payudara dalam penelitian ini lebih banyak (63%) dibandingkan dengan tipe non-luminal. Penelitian Pilko yang membagi kategori umur dengan 60 tahun mendapatkan bahwa umur tidak berhubungan dengan sub tipe kanker payudara.<sup>18</sup>

Hasil penelitian menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara lokasi tumor dengan sub tipe kanker payudara. Beberapa hasil penelitian tidak ditemukan penelitian yang menghubungkan lokasi tumor dengan sub tipe kanker payudara. Faktor risiko yang banyak diteliti seperti faktor demografi usia, genetik, siklus menstruasi, obat fertilitas, obesitas, aktifitas fisik, diet dan faktor lingkungan lainnya. Lokasi tumor tidak bisa dijadikan prognostik faktor yang berhubungan dengan sub tipe kanker payudara. Hasil penelitian menunjukkan bahwa PLR didapatkan dengan nilai *cut-off point* 162,1. PLR berhubungan positif secara signifikan dengan sub tipe kanker payudara. Hasil berbeda didapatkan dalam penelitian Lopez dengan nilai *cut-off point* 150 yang meneliti hubungan PLR dengan sub tipe kanker payudara dan penelitian Pilko dengan *cut-off point* 292 yang meneliti PLR dengan sub tipe kanker payudara berdasarkan empat kategori yaitu luminal A, luminal B, *basal-like*, dan tipe HER2.<sup>5,18</sup> Hasil penelitian Pilko menemukan bahwa PLR ≤ 292 berhubungan secara signifikan dengan sub tipe luminal kanker payudara.<sup>18</sup> Penelitian Guo menyatakan bahwa PLR mempunyai prognostik efek pada kanker payudara tipe HER 2 (non-luminal).<sup>13</sup>

Wanita yang telah didiagnosis dengan kanker payudara, peningkatan jumlah trombosit yang beredar (trombositosis) dihubungkan dengan prognosis kanker yang buruk, menunjukkan potensi peran langsung trombosit dalam patogenesis penyakit. Sebuah studi yang dilakukan oleh Koh sepenuhnya mengevaluasi hubungan antara PLR dengan angka kematian karena subtype kanker payudara dan menunjukan adanya peningkatan PLR yang berhubungan dengan tingginya resiko kematian pada pasien kanker payudara ER+, PR+, DAN HER2+.<sup>32</sup> Untuk itulah peneliti mengatakan perlunya penelitian lainnya perlu dilakukan untuk mengetahui nilai prognosis pada PLR di masing-masing status reseptor kanker payudara.<sup>32</sup>

PLR dihitung dari sampel darah dengan membedakan platelet absolut dengan limfosit absolut berdasarkan penelitian sebelumnya dimana nilai PLR 150,0 digunakan sebagai nilai *cut-off point* untuk membedakan antara nilai PLR yang tinggi (>150,0) dan nilai PLR yang rendah ( $\leq 150,0$ ).<sup>2</sup> Sesuai dengan penjelasan tentang peran platelet dalam proses peradangan, penyembuhan luka, dan sepsis, bukti eksperimental dan klinis sekarang menunjukkan bahwa trombosit dapat berperan dalam perkembangan kanker payudara.<sup>15</sup>

Platelet awalnya muncul sebagai fragmen subselular dari megakariosit pada sumsum tulang, produksi dari platelet tubuh diatur oleh kebutuhan fisiologis, timbulnya penyakit seperti kanker dan efek obat-obatan. Secara biologis platelet sangat diperlukan untuk hemostasis, integritas vaskular, angiogenesis, inflamasi, imunitas, penyembuhan luka dan biologi kanker. Hal yang paling utama dari platelet adalah berperan sebagai *first responder* saat terjadinya luka paparan dari matriks ekstraselular dan komponen intraselular terjadi setelah perlukaan, sejumlah reseptor platelet akan mengenali matriks protein dan akan memicu aktivasi platelet, adhesi, agregasi, dan stabilisasi.<sup>22</sup>

Setelah mengalami aktivasi, platelet akan berubah bentuk dan berdegranulasi untuk melepaskan *growth factor* dan lipid bioaktif ke dalam aliran darah. Proses siklik ini akan membawa dan mengagregasi platelet dan mengakibatkan terjadinya trombogenesis.<sup>16</sup> Proses ini akan mengakibatkan penutupan luka atau bahkan bisa mengenali benda asing yang beredar. Pada saat sel kanker masuk ke dalam aliran darah, hal ini dapat memicu pengenalan oleh mediasi platelet dan ini diperkuat oleh reseptor permukaan sel, produk selular, faktor ekstraselular dan sel imun, pada beberapa kasus akan menekan pengenalan imun dan mengeliminasi sel kanker, atau bahkan mendukung terjadinya fase istirahat pada endotelium, atau terjebak dalam mikrovaskuler.<sup>16</sup>

Hasil penelitian menunjukkan bahwa PLR merupakan faktor paling dominan yang menyebabkan subtype non-luminal kanker payudara. Hasil penelitian ini hampir sama dengan penelitian Lopez yang menyatakan bahwa PLR merupakan faktor independen yang berhubungan dengan subtype kanker HER2 (non-luminal).<sup>5</sup> Studi lain yang dilakukan oleh Bahgat menemukan bahwa penggunaan PLR sebagai faktor prognostik bersifat kurang menguntungkan pada kanker payudara.<sup>3</sup> Pada penelitian yang dilakukan oleh Zenan menyatakan bahwa tipe luminal pada kanker payudara mempunyai hasil yang lebih baik dibandingkan dengan tipe non-luminal.<sup>31</sup> Hasil penelitian Zenan menyatakan bahwa parameter darah memainkan peranan penting dalam diagnosis dan penatalaksanaan pasien dengan kanker payudara.<sup>31</sup>

Sebagai respon terhadap rangsangan, platelet mengalami proses aktivasi yang menyebabkan perubahan bentuk, pelepasan molekul dan protein kecil, dan perubahan berbasis membran. Setidaknya dua tanda aktivasi platelet, B-tromboglobulin dan P-selectin meningkat dalam darah pasien kanker payudara, menunjukkan aktivasi platelet sedang berlangsung pada pasien ini. Salah satu mekanisme aktivasi platelet adalah agregasi platelet yang diinduksi sel tumor (*tumor cell induced platelet activation*, TCIPA). Hal yang penting lainnya, kemampuan sel tumor payudara untuk menginduksi agregasi trombosit berkorelasi dengan potensi metastasis. TCIPA dapat terjadi melalui kontak langsung dengan sel tumor atau oleh berbagai mediator seperti ADP, tromboksan A2, atau proteinase serin, termasuk trombi. TCIPA juga telah dilaporkan dapat meningkatkan ekspresi reseptor glikoprotein (GP) Ib dan IIb / IIIa tidak hanya pada trombosit tetapi juga pada sel kanker payudara, dan antibodi terhadap GPIb dan GPIIb / IIIa dapat menghambat agregasi trombosit oleh sel kanker payudara dan melemahkan metastasis. Mekanisme aktivasi platelet tambahan mencakup pembentukan matriks metallo proteinase (MMP) oleh sel kanker payudara dan aktivasi umum sistem koagulasi. Setelah diaktifkan, trombosit dan juga faktor yang dilepaskan meningkatkan metastasis dengan meningkatkan kelangsungan hidup sel kanker dalam sirkulasi dan memfasilitasi adhesi ke endothelium, ekstrasvasasi, dan akhirnya pertumbuhan sel tumor di situs metastasis. Selain itu, trombosit dapat melepaskan mikrovesikel (mikrovesikel trombosit) dari permukaannya setelah aktivasi dan ini dapat meningkatkan adhesi sel kanker, proliferasi, kemotaksis, dan kemoinvasi lebih lanjut.<sup>27</sup>

Trombosit menyimpan lebih dari 30 faktor

pengatur angiogenesis. Faktor-faktor ini dapat bersifat pro-angiogenik seperti VEGF, *fibroblast growth factor* (FGF), PDGF, *epidermal growth factor* (EGF), *hepatocyte growth factor* (HGF), *insulin-like growth factor* (IGF), ligan CD40, matrix metallo-proteinase (MMP-1, MMP-2, dan MMP-9), gelatinase A, dan heparanase atau dapat bersifat anti-angiogenik seperti angiostatin, trombospondin-1, *platelet factor-4*, endostatin, TGF- $\beta$ , dan tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP). VEGF adalah protein pro-angiogenik yang paling banyak dipelajari, dan cadangan trombosit terdiri lebih dari 80% dari total VEGF yang bersirkulasi pada subyek sehat serta pasien kanker, termasuk yang memiliki kanker payudara. Dalam model aktivasi platelet *ex vivo*, protein angiogenik dilepaskan secara selektif berdasarkan aktivasi reseptor platelet diferensial oleh berbagai agonis, menunjukkan bahwa platelet dapat secara aktif merangsang atau menghambat angiogenesis. Sel kanker payudara juga telah terbukti memicu platelet untuk melepaskan protein pro-angiogenik yang merangsang migrasi dan proliferasi sel endotel.<sup>9,29</sup>

Platelet juga telah ditunjukkan untuk menjaga integritas vaskular pada model murine kanker payudara dan mencegah perdarahan intratumor dan kematian sel berikutnya. Penelitian menunjukkan bahwa pada model murine kanker payudara, trombositopenia mengakibatkan peningkatan kebocoran tumor dan memfasilitasi pengiriman agen kemoterapi ke tumor, sehingga meningkatkan efikasi obat. Data ini menunjukkan bahwa fungsi platelet dan jumlah kemungkinan berperan dalam memodulasi pembuluh darah tumor.<sup>9,29</sup>

Kelemahan penelitian ini adalah dalam penelitian peneliti tidak mencari hubungan antara berbagai subtipe kanker. Sub tipe kanker dalam penelitian ini hanya berfokus pada tipe non-luminal dan luminal. Dalam studi ini, PLR dapat dijadikan sebagai parameter awal untuk menentukan arah prognostik terutama terhadap subtipe non-luminal kanker payudara. Hasil penelitian menunjukkan nilai OR dari PLR > 162,1 sebesar 4,1 yang berarti PLR yang tinggi dapat menyebabkan subtipe non-luminal kanker payudara. Hal ini didukung oleh beberapa penelitian seperti penelitian Lopez yang menyatakan bahwa PLR merupakan faktor independen yang berhubungan dengan subtipe kanker HER2 (non-luminal) serta penelitian Bahgat menemukan bahwa PLR merupakan prognostik faktor *unfavorable* pada kanker payudara.<sup>3,5</sup> Bagi klinisi parameter darah sangat mudah dikerjakan, biaya juga murah sehingga diharapkan penelitian ini dapat dijadikan bahan pertimbangan bagi klinisi dalam menentukan subtipe kanker payudara.

## SIMPULAN

Umur dan lokasi tumor tidak berhubungan dengan subtipe kanker payudara. Nilai PLR didapatkan dengan cut off poin 162,1 terhadap subtipe kanker payudara. PLR berhubungan positif secara signifikan dan kekuatan hubungan moderate dengan subtipe non luminal kanker payudara. Nilai PLR cenderung tinggi didapatkan pada subtipe kanker non luminal dibandingkan dengan subtipe kanker luminal. PLR mempunyai pengaruh dominan dibandingkan dengan umur dan lokasi tumor terhadap subtipe non-luminal kanker payudara.

## KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan terkait publikasi dari artikel ini.

## PENDANAAN

Penelitian ini tidak mendapat dana hibah dari pemerintah ataupun lembaga swasta lainnya.

## KONTRIBUSI PENULIS

Seluruh penulis berkontribusi terhadap penelitian ini baik dari perencanaan proposal penelitian, pencarian data, analisis data penelitian, hingga interpretasi dan penyusunan naskah publikasi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Antonio V, Marlene D, Jeanette B, Eduardo B, and Maria E. Survival Prediction in Terminal Cancer Patients: A Systematic Review of the Medical Literature. *Palliative Medicine*. 2000;14: 363-374.
2. Asano Y, Kashiwagi S, Onoda N, Noda S, Kawajiri H, Takashima T, et al. Platelet-Lymphocyte Ratio as a Useful Predictor of the Therapeutic Effect of Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *PLoS ONE*. 2016;11: e0153459.
3. Bahgat, T. Breast Cancer Prognostication with Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio. *PLoS One*. 2019;15: 179.
4. Blows FM, Driver KE, Schmidt MK, Broeks A, et al. Subtyping of Breast Cancer by Immunohistochemistry to Investigate a Relationship between Subtype and Short and Long Term Survival: A Collaborative Analysis of Data for 10,159 Cases from 12 Studies. *PLOS Medicine*. 2010;e1000279.
5. Cuello LJ, Fidalgo ZA, Lopez AL, and Vasquez, TE. Platelet-to-Lymphocyte Ratio as a Predictive Factor of Complete Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *PLoS One*. 2018;13: e0207224.
6. Eley JW, Hill HA, Chen VW, Austin DF, Wesley MN, Muss HB, et al. Racial Differences in Survival from Breast Cancer. Results of the National Cancer Institute Black/White Cancer Survival Study. *Jama*. 1994;272: 947-54.
7. Faria SS, Fernandes PC, Silva MJB, Lima VC, et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: A Narrative Review. *ecancermedicalscience*. 2016;10: 702.

8. Fidler IJ. The Pathogenesis of Cancer Metastasis: The 'Seed and Soil' Hypothesis Revisited. *Nat Rev Cancer*. 2003;3: 453-8.
9. Franco AT, Corken A, and Ware J. Platelets at the Interface of Thrombosis, Inflammation, and Cancer. *Blood*. 2015;126: 582-588.
10. Gasic GJ, Gasic TB, and Stewart CC. Antimetastatic Effects Associated with Platelet Reduction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1968;61: 46-52.
11. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, et al. Strategies for Subtypes--Dealing with the Diversity of Breast Cancer: Highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22: 1736-47.
12. Gündüz S, Göksu SS, Arslan D, Tatli AM, Uysal M, et al. Factors Affecting Disease-Free Survival in Patients with Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Who Receive Adjuvant Trastuzumab. *Molecular and Clinical Oncology*. 2015;3:1109-1112.
13. Guo W, Lu X, Liu Q, Zhang T, Li P, Qiao W, and Deng M. Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio for Breast Cancer Patients: An Updated Meta-Analysis of 17079 Individuals. *Cancer Med*. 2019;8: 4135-4148.
14. Györfy B, Hatzis, C., Sanft, T., Hofstatter, E., Aktas, B. & Pusztai, L. Multigene Prognostic Tests in Breast Cancer: Past, Present, Future. *Breast Cancer Research : BCR*. 2015;17: 11.
15. Jenne CN and Kubes P. Platelets in Inflammation and Infection. *Platelets*. 2015;26: 286-92.
16. Johnson MC. (Eds) Management of Breast Diseases. Springer, Cham. Anatomy and Physiology of the Breast. *Management of Breast Diseases*. 2016. pp 1-39.
17. Koh CH, Bhoo PN, Ng KL, Jabir RS, Tan GH, See MH, Jamaris S, and Taib NA. Utility of Pre-Treatment Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Platelet-Lymphocyte Ratio as Prognostic Factors in Breast Cancer. *Br J Cancer*. 2015;113: 150-8.
18. Pilko KS, Langsenlehner U, Thurner EM, Stojakovic T, Pichler M, Gerger A, et al. The Elevated Preoperative Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis in Breast Cancer Patients. *Br J Cancer*. 2014;110: 2524-30.
19. Liu C, Huang Z, Wang Q, Sun B, Ding L, Meng X, and Wu S. Usefulness of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Hormone-Receptor-Negative Breast Cancer. *Onco Targets Ther*. 2016;9: 4653-60.
20. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, Broeckaert B, et al. Prognostic Factors in Advanced Cancer Patients: Evidence-Based Clinical Recommendations--a Study by the Steering Committee of the European Association for Palliative Care. *J Clin Oncol*. 2005;23: 6240-8.
21. Mao Y, Keller ET, Garfield DH, Shen K, and Wang, J. Stroma Cells in Tumor Microenvironment and Breast Cancer. *Cancer metastasis reviews*. 2013;32: 303-315.
22. Menter DG, Tucker SC, Kopetz S, Sood AK, Crissman JD, and Honn KV. Platelets and Cancer: A Casual or Causal Relationship: Revisited. *Cancer metastasis reviews*. 2014;33: 231-269.
23. Okada F. Inflammation-Related Carcinogenesis: Current Findings in Epidemiological Trends, Causes and Mechanisms. *Yonago Acta Medica*. 2014;57: 65-72.
24. Patzelt J and Langer HF. Platelets in Angiogenesis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2012;10: 570-7.
25. Sobri SB, Azhar Y, Wibisana IG, Rachman A. *Manajemen Terkini Kanker Payudara*. 2017.
26. Sohn YM, Han K, and Seo M. Immunohistochemical Subtypes of Breast Cancer: Correlation with Clinicopathological and Radiological Factors. *Iranian Journal of Radiology*. 2016;13:e31386.
27. Templeton AJ, Ace O, Mcnamara MG, et al. Prognostic Role of Platelet to Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014;23:1204-12.
28. Weigelt B, Peterse JL, and Van TLJ. Breast Cancer Metastasis: Markers and Models. *Nat Rev Cancer*. 2005;5: 591-602.
29. Yan M and Jurasz P. The Role of Platelets in the Tumor Microenvironment: From Solid Tumors to Leukemia. *Biochim Biophys Acta*. 2016;p392-400.
30. Yersal Ö, Çetinkünar S, Aktimur R, Aziret M, Özdaş S, et al. Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios Are Not Different among Breast Cancer Subtypes. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention:APJCP*. 2017;18: 2227-2231.
31. Zenan H, Zixiong L, Zhicheng, Y, Mei H, Xiongbin Y, et al. Clinical Prognostic Evaluation of Immunocytes in Different Molecular Subtypes of Breast Cancer. *J Cell Physiol*. 2019;234: 20584-20602.
32. Zhang M, Huang XZ, Song YX, et al. High Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis and Clinicopathological Characteristics in Patients with Breast Cancer: A Meta-Analysis. *BioMed Research International*, 2017: 9503025.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution