

Status Sel Inflamasi dan Stadium Kanker Nasofaring di RS PKU Muhammadiyah Gombong

Oke Kadarullah^{1,2}, M. Nurrizki Haitamy^{1,3}, Andi M. Maulana⁴

¹Bagian/SMF Ilmu Kesehatan THT-KL Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Purwokerto

²RS PKU Muhammadiyah Gombong

³RS Islam Purwokerto

⁴Bagian Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Purwokerto

*) Correspondence Author

Oke Kadarullah

Bagian/SMF Ilmu Kesehatan THT-KL Fakultas Kedokteran

Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Purwokerto 53113, Indonesia

Email: okadarullah@gmail.com

Abstract

Background: Nasopharyngeal cancer (NPC) is still a global health problem as well as in Indonesia. Patients come with an advanced stage which has a high impact on patient morbidity and mortality. The patient's prognosis is highly dependent on the supporting modalities to determine the stage. Supporting examinations with guiding standards are still limited, especially for hospitals in non-educational centers or not big cities. It is known that there is a close relationship between inflammation and a malignancy, especially NPC with risk factors for chronic viral infection. **Objective:** To see the role of easy and inexpensive routine blood tests to help assess the prognosis of NPC patients. **Methods:** Searching for secondary medical record data including histopathological data, CT Scan or physical examination or nasoendoscopy as well as routine blood laboratory data for NPC patients at PKU Muhammadiyah Gombong Hospital. **Results:** NPC patients were found with 100% non-keratinizing carcinoma-undifferentiated type, gender was male by 63% and in the most age range 46-65 years with advanced clinical stages reaching 66.7%. Inflammatory cell status includes a high neutrophil-lymphocyte cell ratio (NLR) of 70.4% and a high platelet-lymphocyte cell ratio (PLR) of 62.8%. **Conclusion:** The most inflammatory cell status in NPC patients at PKU Muhammadiyah Gombong Hospital are high NLR and high PLR which are in line with the findings of high T stage and positive N (advanced clinical cancer stage).

Keywords: Nasopharyngeal Carcinoma, PLR, NLR, Stage

Abstrak

Latar belakang : Kanker nasofaring (KNF) masih menjadi permasalahan kesehatan dunia juga Indonesia. Pasien datang dengan stadium lanjut yang berdampak tingginya morbiditas dan mortalitas pasien. Prognosis pasien sangat tergantung modalitas penunjang guna menentukan stadium. Pemeriksaan pendukung dengan standar panduan masih bersifat terbatas terutama bagi rumah sakit di non sentra pendidikan atau bukan kota besar. Diketahui terdapat

hubungan yang erat antara inflamasi dan suatu keganasan terutama KNF dengan faktor risiko infeksi virus kronik Tujuan : Untuk melihat peran pemeriksaan darah rutin yang mudah dan murah untuk membantu penilaian prognosis pasien KNF. Metode: Pencarian data skunder rekam medik meliputi data hasil histopatologi, CT Scan atau pemeriksaan fisik atau nasoendoskopi serta data laboratium darah rutin pasien KNF di RS PKU Muhammadiyah Gombong Hasil : Didapatkan pasien KNF dengan 100% tipe non keratinizing carcinoma-undifferentiated, jenis kelamin laki-laki sebesar 63% dan pada rentang usia terbanyak 46-65 tahun dengan stadium klinik lanjut mencapai 66,7%. Status sel inflamasi meliputi rasio sel netrofil-limfosit (NLR) tinggi sebesar 70,4% dan rasio sel trombosit-limfosit (PLR) tinggi mencapai 62,8%. Kesimpulan : Status sel inflamasi terbanyak pada pasien KNF di RS PKU Muhammadiyah Gombong adalah NLR tinggi dan PLR tinggi yang selaras dengan temuan stadium T tinggi serta N positif (stadium kanker klinis yang lanjut).

Kata kunci : Karsinoma Nasofaring, PLR, NLR, Stadium

Pendahuluan

Kanker nasofaring (KNF) merupakan keganasan sel epitel daerah nasofaring yang dipengaruhi sejumlah faktor seperti genetik, perilaku dan lingkungan. (1) Kanker ini masih menjadi masalah kesehatan dunia, dimana pada tahun 2018 diperkirakan terdapat 129.079 kasus baru dengan angka kematian mencapai 72.987. Indonesia merupakan negara dengan jumlah kasus terbanyak serta penyumbang angka kematian tertinggi akibat KNF kedua di dunia setelah Cina dan KNF merupakan kanker terbanyak di daerah kepala leher dengan 1000 kasus baru setiap bulannya.(2-4)

Pasien KNF di Indonesia umumnya terdiagnosis awal dengan stadium lanjut sekitar 73,24% dengan histopatologi tersering adalah jenis WHO type III atau *non keratinizing undifferentiated carcinoma* sebesar 85% kasus. (5) Pemeriksaan stadium dan prognosis didasarkan pada data CT Scan dengan kontras, MRI atau PET scan.(6) Pemeriksaan ini di Indonesia masih belum merata pada setiap rumah sakit, khususnya di Jawa Tengah, dikarenakan

keterbatasan biaya serta sumber daya manusia. Sehingga pemeriksaan yang mudah, murah, terjangkau serta rutin dilakukan diharapkan dapat membantu tatalaksana pasien KNF.

Pemeriksaan darah lengkap pada pasien KNF rutin dilakukan sesuai panduan praktik klinik nasional. Pemeriksaan darah lengkap diantaranya terdiri dari pemeriksaan darah rutin seperti hitung jenis leukosit dan jumlah trombosit.(7)

Pada tahun 1863 Virchow mengajukan hubungan antara inflamasi dan kanker hingga sekitar 150 tahun kemudian diketahui bahwa terdapat infiltrasi sel leukosit pada jaringan tumor. Peranan inflamasi dalam karsinogenesis melibatkan sejumlah proses biokimia dan menghasilkan stress oksidasi yang dapat menimbulkan kerusakan DNA serta ketidakstabilan kromosom sehingga berujung pada peningkatan proliferasi atau resistensi terhadap apoptosis. Para peneliti menemukan bahwa salah satu sifat penting tumor adalah terjadinya peningkatan inflamasi oleh tumor.(8,9)

Sel-sel inflamasi memiliki peran penting dalam pembentukan dan pertumbuhan tumor serta memiliki faktor prognosis pada sejumlah kanker. Hubungan antara prognosis dengan penanda hematologi sederhana seperti limfosit, netrofil, trombosit telah diketahui pada sejumlah kanker termasuk pada KNF di Cina, Korea serta Singapura. (10,11) Fenomena tersebut menarik untuk diklarifikasi oleh penulis pada pasien KNF di Indonesia khususnya daerah Jawa Tengah atau ras Jawa di daerah Gombang.

Metode dan Bahan

Merupakan studi analitik deskriptif *cross sectional* retrospektif dari data sekunder pasien terdiagnosis awal sebagai karsinoma nasofaring (pra terapi) di RS PKU Muhammadiyah Gombang sejak tahun 2015-2021 dari bagian rekam medik. Nilai rujukan darah rutin di Laboratorium Patologi Klinik RS PKU Muhammadiyah Gombang yang digunakan adalah trombosit (150-440 ribu/mL), netrofil (50-70%) dan limfosit (25-40%). Dikatakan nilai abnormal jika melebihi atau lebih rendah dari nilai rentang normal. Rasio netrofil limfosit (NLR) dan rasio trombosit limfosit (PLR) diukur dengan pembagian nilai netrofil dan trombosit dengan hitung limfosit(12). Batas NLR rendah < 2,7 dan NLR tinggi $\geq 2,7$, sedangkan batas PLR rendah <167,2 dan PLR tinggi $\geq 167,2$ (11). Stadium klinis ukuran tumor dan keterlibatan kelenjar getah bening leher merujuk sistem TNM menurut AJCC(13), dengan melihat hasil CT Scan berdasarkan data dari Instalasi

Radiologi dimana stadium awal adalah T1 sedangkan stadium lanjut T2 ke atas atau terdapat keterlibatan N (kgb leher). Khusus kejadian metastasis jauh tidak dilakukan karena keterbatasan sarana rumah sakit. Diagnosis pasti dan penentuan jenis sel kanker berdasarkan hasil pemeriksaan Patologi Anatomi RS PKU Muhammadiyah Gombang. Data kuantitatif hematologi rutin serta stadium TNM dikumpulkan dan disajikan dalam tabel. Penelitian ini melalui uji etik dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) FK UMP.

Hasil

Tabel 1. Karakteristik Pasien Kanker Nasofaring

Variabel		Presentase
Jenis Kelamin	Laki-laki	63
	Perempuan	37
Usia	< 25	22,2
	26-45	14,8
	46-65	48,1
	>65	22,2
Stadium T	Awal (T1)	40,7
	Lanjut (T2-T4)	59,3
Stadium N	N negatif	22,2
	N positif	77,8
Stadium Klinis	Awal	33,3
	Lanjut	66,7
Tipe Histopatologi	Non keratinizing undifferentiated	100
	Tinggi ($\geq 167,2$)	62,9
	Rendah (<167,2)	37,1
PLR	Tinggi ($\geq 2,7$)	70,4
	Rendah (< 2,7)	29,6

Keterangan: NLR (rasio netrofil-limfosit), PLR (rasio trombosit-limfosit), T (ukuran tumor), N (keterlibatan kelenjar getah bening leher)

Diskusi

Dari hasil penelitian didapatkan jenis kelamin terbanyak pasien kanker nasofaring di RS PKU Muhammadiyah Gombong adalah laki laki sebesar 63%, rentang usia 46-65 tahun (48,1%) yang didominasi pasien dengan stadium lanjut mencapai 66,7 % serta seluruhnya berjenis *Non keratinizing undifferentiated*. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya di beberapa sentra kanker seperti Jakarta, Bandung, Medan, Bali dan Makasar.(5,14-17)

Adapun status inflamasi pasien KNF di RS PKU Muhammadiyah Gombong yang melibatkan keping darah, netrofil serta limfosit didapatkan dominasi aktivitas sel radang yang kuat dengan hasil NLR dan PLR tinggi sebesar 70,4% dan 62,9%. Hal ini mendukung beberapa temuan bahwa inflamasi terkait kanker dapat menjadi salah satu faktor etiologi suatu keganasan dimanak ondisi dinamis antara sel-sel imun, protein inflamasi /sitokin di lingkungan mikro tumor serta sirkulasi sistemik dapat berkontribusi pada tumorigenesis termasuk KNF.(18) Temuan stadium klinis yang umumnya sudah

termasuk lanjut sebesar 66,7% dengan kontribusi T lanjut serta keterlibatan N leher, menjadikan status inflamasi pasien kanker khususnya NLR dan PLR dapat menjadi faktor prognosis seperti telah dilaporkan sebelumnya di negara lain(10,11).

Kesimpulan dan Saran

Status sel inflamasi pada pasien kanker nasofaring umumnya bersifat tinggi, hal ini sejalan dengan temuan stadium pasien yang umumnya telah lanjut, maka secara deskriptif terdapat keselarasan

antara fenomena inflamasi dan keganasan nasofaring di RS PKU Muhammadiyah Gombong. Hal ini mendukung temuan status inflamasi pasien dapat berperan sebagai faktor etiologi dan prognosis pasien KNF. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan sampel yang lebih besar ditengah keterbatasan sarana prasarana penunjang serta tantangan pandemi Covid 19 terkait penurunan pasien non Covid 19 di rumah sakit serta pemeriksaan nasofaring yang merupakan prosedur penghasil aerosol.

Ucapan Terimakasih

- Pimpinan Universitas Muhammadiyah Purwokerto (UMP)
- Pimpinan Fakultas Kedokteran (FK) UMP
- Ketua dan Tim LP/LPM UMP
- RS PKU Muhammadiyah Gombong :
Pimpinan RS, Bagian DikLat, Bagian Rekam Medik, Bagian Radiologi, Bagian Patologi Anatomi, Bagian Patologi Klinik, Asisten Poli THTKL.
- Tim Dosen FK UMP: Muhammad Luthfi Almanfaluthi, Muhammad Fadhol Romdhoni
- Tim Admin FK UMP: Habib Fuady Rasyid, Resi Jiwa Kasatria.
- Tim Mahasiswa FK UMP: Iqbal Fattah Bagastaradjasha, Muhammad Iqbal.

Daftar Pustaka

1. Lazim NM, Abdullah B. An Evidence-Based Approach to the Management of Nasopharyngeal Cancer. Baharudin A, Anusha B, Lazim NM, editors. 2020. 11-30 p.
2. Mahdavifar N, Towhidi F, Makhsosi BR,

- Pakzad R, Moini A, Ahmadi A, et al. Incidence and Mortality of Nasopharynx Cancer and Its Relationship With Human Development Index in the World in 2012. *World J Oncol.* 2016;7(5–6):109–18.
3. Adham M, Kurniawan AN, Muhtadi AI, Roezin A, Hermani B, Gondhowiardjo S, et al. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia: Epidemiology, incidence, signs, and symptoms at presentation. *Chin J Cancer.* 2012;31(4):185–96.
 4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424.
 5. Gondhowiardjo SA, Meidania L, Senoaji F, Sekarutami SM. Nasopharyngeal Carcinoma Profile in dr. Cipto Mangunkusumo Hospital Year 2013. *Radioter Onkol Indones.* 2020;10(1):8–11.
 6. Network NCoC. NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology Head and neck cancers Version 1.2021. NCCN.org. 2021.
 7. PP PERHATI-KL. Panduan Praktik Klinis THT-KL. Vol. 2. 2016. 16–19 p.
 8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell [Internet].* 2011;144(5):646–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
 9. Ribatti D. Inflammation and Cancer. In: *Inflammation and Angiogenesis.* Springer, Cham; 2017. p. 17–24.
 10. Yang S, Zhao K, Ding X, Jiang H, Lu H. Prognostic significance of hematological markers for patients with nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis. *J Cancer.* 2019;10(11):2568–77.
 11. Hu G, Sun W, Zhang L, Luo M, Hu G, Mei Q, et al. Pretreatment hematologic markers as prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma: Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Head Neck.* 2016;38(February):E1332–40.
 12. Kilincalp S, Çoban Ş, Akinci H, Hamamc M, Karaahmet F, Coşkun Y, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as potential biomarkers for early detection and monitoring of colorectal adenocarcinoma. *Eur J Cancer Prev.* 2015;24(4):328–33.
 13. Mahul B. Amin, editor. *AJCC Cancer Manual Staging.* 8th ed. Chicago: Springer; 2017.
 14. Asnir RA, Yudhistira A, Friandita N. Profile of Nasopharyngeal Cancer Patients in Otorhinolaryngology-HNS Department Haji Adam Malik General Hospital Medan During 2014-2016. 2020;02(03):79–81.
 15. Nurada IGK, Ayu IG, Wahyu P. Characteristic of Nasopharyngeal Carcinoma Patients in Mangusada General Hospital in January-December 2019. 2020;02(04):112–4.
 16. Bachri A, Jufri NI. Retrospective Review of Nasofaring Carcinoma in Wahidin Sudirohusodo General Hospital on 2011-2019 Period. *Int J Nasopharyngeal Carcinoma.* 2020;02(03):82–4.
 17. Handayani R, Afriani Dewi Y, Madani DZ. Prevalence of Nasopharyngeal Carcinoma Patients in Departement of Orl-Hns Hasan Sadikin General Hospital 2010 -2017. *Int J Nasopharyngeal Carcinoma.* 2020;2(01):01–3.
 18. Lin YH, Chang KP, Lin YS, Chang TS. Pretreatment combination of platelet counts and neutrophil-lymphocyte ratio predicts survival of nasopharyngeal cancer patients receiving intensity-modulated radiotherapy. *Onco Targets Ther.* 2017;10:2751–60.