

KARYA AKHIR

**HUBUNGAN RASIO NETROFIL DIBANDING LIMFOSIT DENGAN
RESPON KLINIS SETELAH KEMOTERAPI NEOADJUVAN REGIMEN
CAF PADA KANKER PAYUDARA LANJUT LOKAL**



Oleh:

Burhan Minerva, dr.

011428076304

. Pembimbing :

Iskandar Ali, dr. Sp.B.,(K) Onk

Dr. Eddy Herman Tanggo, dr., Sp. B., (K) Onk.

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
DEPARTEMEN ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA / RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA
2020**

LEMBAR PERSETUJUAN KARYA AKHIR

JUDUL

**HUBUNGAN RASIO NETROFIL DIBANDING LIMFOSIT DENGAN
RESPON KLINIS SETELAH KEMOTERAPI NEOADJUVAN REGIMEN
CAF PADA KANKER PAYUDARA LANJUT LOKAL**

Oleh:

Burhan Minerva, dr.

011428076304

Pembimbing I



Iskandar Ali, dr. Sp.B.,(K) Onk.
196407022016016101

Pembimbing II



Dr. Eddy Herman Tanggo, dr., Sp. B., (K) Onk.
195304112016016101

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
DEPARTEMEN ILMU BEDAH FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA / RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA
2020**

HALAMAN PENGESAHAN PANITIA PENGUJI

Karya Akhir ini diajukan oleh:

Nama : Burhan Minerva, dr.

NIM : 011428076304

Program Studi : Ilmu Bedah

Judul : **HUBUNGAN RASIO NETROFIL DIBANDING
LIMFOSIT DENGAN RESPON KLINIS SETELAH KEMOTERAPI
NEOADJUVAN REGIMEN CAF PADA KANKER PAYUDARA LANJUT
LOKAL**

Karya Akhir ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji pada:

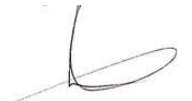
Pada tanggal 19 Februari 2020

Panitia penguji,

1. Pembimbing I : Iskandar Ali, dr. Sp.B., (K) Onk.

1. 

2. Pembimbing II : Dr. Eddy Herman Tanggo, dr., Sp. B., (K) Onk.

2. 

3. Penguji : Fendy Matulatan, dr., Sp.B., (K) BA

3. 

4. Penguji : Tomy Lesmana, dr., Sp.B., KBD

4. 

5. Penguji : Joseph Eko Wahono, dr., M. Epid. Sp. S (K)

5. 

Surabaya, 14 April 2020

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Bedah



Edwin Danardono, dr., Sp.B(K)BD

Peneliti



Burhan Minerva, dr.

**HALAMAN PERNYATAAN PERSUTUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Airlangga, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Burhan Minerva, dr.
NIM : 011428076304
Program Studi : Ilmu Bedah
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Karya Akhir

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga **Hak Bebas Royalti Noneksklusif** (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul: **HUBUNGAN RASIO NETROFIL DIBANDING LIMFOSIT DENGAN RESPON KLINIS SETELAH KEMOTERAPI NEOADJUVAN REGIMEN CAF PADA KANKER PAYUDARA LANJUT LOKAL** beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Airlangga berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Surabaya, 14 April 2020



Burhan Minerva, dr.

NIM : 011428076304

**LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS
HASIL PENELITIAN KARYA AKHIR**

Yang bertandatangan dibawah ini :

Nama : Burhan Minerva, dr.

Nim : 011428076304

Judul : **HUBUNGAN RASIO NETROFIL DIBANDING LIMFOSIT
DENGAN RESPON KLINIS SETELAH KEMOTERAPI NEOADJUVAN
REGIMEN CAF PADA KANKER PAYUDARA LANJUT LOKAL.**

Dengan ini menyatakan bahwa hasil penelitian ini merupakan hasil karya akhir sendiri dan benar keasliannya serta berasal dari data dan bukan hasil rekayasa. Apabila dikemudian hari penelitian ini mengandung plagiasi atau penjiplakan atas karya orang lain, maka saya bersedia bertanggung jawab.

Surabaya, 14 April 2020



Burhan Minerva, dr.

NIM : 011428076304

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kepada Tuhan YME yang senantiasa melimpahkan karuniaNya sehingga saya dapat menyelesaikan tesis dengan judul **HUBUNGAN RASIO NETROFIL DIBANDING LIMFOSIT DENGAN RESPON KLINIS SETELAH KEMOTERAPI NEOADJUVAN REGIMEN CAF PADA KANKER PAYUDARA LANJUT LOKAL**

Saya menyadari bahwa dalam penyusunan tesis ini masih jauh dari sempurna, karena itu dengan rasa rendah hati saya mengharapkan kritik dan saran agar tesis ini menjadi lebih baik.

Saya pada kesempatan ini, menyatakan rasa terima kasih sebesar – besarnya dan penghargaan setinggi – tingginya kepada:

1. Iskandar Ali, dr. Sp.B., (K) Onk., selaku pembimbing utama, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dan bimbingan dalam tesis saya.
2. Dr. Eddy Herman Tanggo, dr., Sp. B., (K) Onk., selaku pembimbing II, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dalam tesis saya.
3. Fendy Matulatan, dr., Sp.B., (K) BA, selaku penguji, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan masukan dalam tesis saya.
4. Tomy Lesmana, dr., Sp.B., KBD, selaku penguji, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan dalam tesis saya.

5. Joseph Eko Wahono, dr., M. Epid. Sp. S (K), selaku penguji, yang atas ketekunan, kesabaran dan ketelitian beliau dalam memberikan arahan serta koreksi dalam tesis saya.
6. Kedua orangtua saya yang sangat saya cintai atas kasih sayangnya melalui didikan dan pengorbanannya saya bisa berada di sini.
7. Teman – teman seperjuangan selama masa pendidikan dan pihak- pihak lain yang telah membantu terselesaikannya tesis ini

Surabaya, 14 April 2020

Burhan Minerva, dr.

NIM : 011428076304

**HUBUNGAN RASIO NETROFIL DIBANDING LIMFOSIT DENGAN
RESPON KLINIS SETELAH KEMOTERAPI NEOADJUVAN REGIMEN
CAF PADA KANKER PAYUDARA LANJUT LOKAL**

Burhan Minerva*, Iskandar Ali, dr. Sp.B.,(K) Onk.**, Dr. Eddy Herman Tanggo,
dr., Sp. B., (K) Onk.**

*Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS-I) Ilmu Bedah Umum Fakultas
Kedokteran Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya

**Staf Pengajar SMF/Lab. Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Unair/ RSUD Dr. Soetomo
Surabaya

ABSTRAK

Latar Belakang: Kanker payudara merupakan keganasan yang paling sering didiagnosa dan penyebab tersering kematian wanita yang disebabkan oleh kanker. Pada tahun 2009 didapatkan 207 penderita baru kanker payudara dalam 1 tahun di RS Dr. Soetomo Surabaya. Lebih dari 70% penderita yang datang sudah dalam stadium III dan IV. Pasien dengan *locally advanced breast cancer (LABC)* memerlukan kemoterapi neoadjuvan untuk mengurangi ukuran tumor. Agar kemoterapi dapat diberikan kepada pasien yang tepat, dibutuhkan prediktif dan prognostik marker pada kanker payudara. Rasio netrofil dengan limfosit telah digunakan sebagai penanda sistematik dari inflamasi.

Tujuan Penelitian: Mengetahui hubungan antara rasio netrofil dibanding limfosit yang rendah dalam darah dan respon klinis setelah kemoterapi neoadjuvan regimen CAF pada pasien kanker payudara lanjut lokal.

Metode Penelitian: Penelitian ini merupakan uji asosiatif menggunakan desain penelitian observasional analitik bersifat *cohort* (longitudinal prospektif).

Hasil Penelitian: Pada penelitian ini didapatkan 25 pasien yang terdiri dari usia <35 tahun sebanyak 2 orang (8%), usia 36-52 tahun 11 orang (44%), dan >52 tahun 12 orang (48%). Dari penelitian ini, sebanyak 3 orang stadium IIIA (12%), stadium IIIB 21 orang (84%), dan stadium IIIC 1 orang (4%). Rerata nilai rasio netrofil dibanding limfosit pada penelitian ini 2,6. Nilai rasio netrofil dibanding limfosit setelah kemoterapi rendah sebanyak 10 orang (40%) dan rasio netrofil dibanding limfosit tinggi sebanyak 15 orang (60%). Respons klinis negatif setelah kemoterapi didapatkan pada 14 pasien (56%) dan respons klinis positif 11 pasien (44%). Terdapat perbedaan bermakna antara nilai rasio netrofil dibanding limfosit dan respon klinis kemoterapi ($p = 0,049$, OR = 6,417).

Kesimpulan: Terdapat hubungan antara nilai netrofil dibanding limfosit dengan kanker payudara lanjut lokal yang menjalani kemoterapi neoadjuvan CAF sebanyak tiga siklus dengan respon klinis pasca kemoterapi secara signifikan. Wanita yang mengalami kanker payudara stadium lanjut dengan rasio netrofil dibanding limfosit yang tinggi mempunyai respon klinis enam kali lebih jelek daripada rasio netrofil dibanding limfosit yang rendah

Keyword: *locally advanced breast cancer, rasio netrofil dibanding limfosit, kemoterapi neoadjuvan CAF*

**RELATIONSHIP BETWEEN NEUTROPHIL LYMPHOCYTE RATIO
AND CLINICAL RESPONSE AFTER NEOADJUVANT
CHEMOTHERAPY WITH CAF REGIMENT IN LOCALLY ADVANCED
BREAST CANCER**

Burhan Minerva*, Iskandar Ali, dr. Sp.B.,(K) Onk.**, Dr. Eddy Herman Tanggo,
dr., Sp. B., (K) Onk.**

**Surgical Resident in Medical Faculty Airlangga University/Dr. Soetomo
Surabaya General Hospital*

***Teaching Staff at Surgery Department in Medical Faculty Airlangga
University/Dr. Soetomo Surabaya General Hospital*

ABSTRACT

Background: breast cancer is a kind of malignancy that is commonly diagnosed and the most common cause of death amongst women all around the world. In 2009, there were 207 new cases in a year in Dr. Soetomo Hospital and more than 70% of the cases had already been at stage III and IV. Patients with locally advanced breast cancer (LABC) need an adjuvant chemotherapy to shrink the size of the tumor. Predictive and prognostic marker is needed in order to make sure the patients get their exact chemotherapy. Neutrophil lymphocyte ratio has been used as systemic inflammation biomarker.

Objective: to know relationship between low level neutrophyl lymphocyte ratio in blood and clinical responses after neoadjuvant chemotherapy with CAF regiment in locally advanced breast cancer.

Methods: associative test using a cohort (longitudinal prospective) analytic observational research design.

Results: in this study we get 25 patients with 2 subject were aged <35 years old (8%) , 11 subjects were aged 36-52 years old (44%) and 12 subjects were aged >52 years old (48%). 3 subjects were in stage IIIA (12%) and stage IIIB in 21 subjects (84%) and 1 subject was in stage IIIC (4%). Mean level neutrophyl lymphocyte ratio was 2,6. Neutrophyl lymphocyte ratio after chemotherapy was found low in 10 subjects (40%), and high ratio was found in 15 subjects (60%). Negative clinical response after chemotherapy was found in 14 subjects (56%) and positive response was found in 11 subjects (44%). There is significant differentiation between neutrophyl lymphocyte ratio and chemotherapy clinical response (p = 0,049, OR = 6,417).

Conclusion: there is significant relationship between neutrophyl lymphocyte ration in locally advanced breast cancer during three cycles neoadjuvant chemotherapy with CAF regiment. Women who have advanced breast cancer with a high neutrophil lymphocyte ratio have six times worse clinical response than the ones with low neutrophil lymphocyte ratio.

Keywords: *locally advanced breast cancer, neutrophyl lymphocyte ratio, neoadjuvant chemotherapy CAF*

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERSETUJUAN.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN PANITIA PENGUJI	iii
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI.....	iv
LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	7
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Kanker Payudara	8
2.2 Kanker Payudara Lanjut Lokal	8
2.2.1 Definisi Kanker Payudara Lanjut Lokal	8
2.2.2 Penegakan Diagnosi Kanker Payudara Lanjut Lokal.....	10
2.2.3 Tatalaksana Kanker Payudara Lanjut Lokal	11
2.3 Kemoterapi Pada Kanker Payudara Lanjut Lokal.....	14
2.3.1 Mekanisme Agen kemoterapi Neoajuvan Lini Pertama	14
2.3.2 Respon Klinis Kemoterapi	17
2.4 Lingkungan Mikro Tumor.....	19
2.5 Netrofil Pada Kanker.....	22
2.6 Limfosit Pada Kanker Payudara.....	29
2.7 Rasio Neutrofil Limfosit pada Kanker Payudara	30

BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN.....	36
3.1 Kerangka Konseptual.....	36
3.2 Hipotesis Penelitian.....	37
BAB IV SUBJEK DAN METODE PENELITIAN.....	38
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian.....	38
4.2 Populasi Penelitian.....	38
4.3 Sampel Penelitian.....	38
4.4 Kriteria inklusi dan eksklusi.....	39
4.5 Variabel Penelitian.....	40
4.6 Definisi Operasional.....	40
4.7 Prosedur Penelitian.....	43
4.8 Kerangka Oerasional.....	44
4.9 Tahap alur penelitian.....	45
4.10 Waktu dan Jadwal Penelitian.....	45
4.11 Biaya Penelitian.....	46
BAB V HASIL PENELITIAN.....	47
5.1 Data Demografis	47
5.2 Data Klinis	48
5.3 Rerata Nilai Rasio Netrofil dibanding Limfosit.....	49
5.4 Kategori nilai rasio netforil dibandig Limfosit setelah kemoterapi I.....	50
5.5 Respon Klinis Kemoterapi	50
5.6 Hubungan antara Karakteristik Sampel dengan Rasio Netrofil dibanding Limfosit	51
5.7 Hubungan antara Karakteristik Sampel dengan Respon Kemoterapi	52
5.8 Hubungan antara Nilai Rasio Netrofil dibanding Limfosit dan Respon Klinis Kemoterapi.....	53
BAB VI PEMBAHASAN.....	55
6.1 Rerata nilai rasio netrofil dibanding limfosit	55
6.2 Respon Klinis Pasca Kemoterapi	56
6.3 Hubungan Karakteristik Sampel dengan Respon Klinis Pasca Kemoterapi...	57
6.4 Hubungan Rasio Netrofil dibanding Limfosit dengan Respon Klinis Pasca Kemoterapi.....	58

6.5 Hubungan Rasio Netrofil Dibanding Limfosit Dengan Respon Klinis Paska Kemoterapi	59
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	61
DAFTAR PUSTAKA	63
LAMPIRAN	68

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 - Stadium yang termasuk definisi Kanker Payudara Lanjut Lokal	11
Tabel 2.2 - Perbandingan respon klinis tumor padat berdasar RECIST dan WHO.....	18
Tabel 5.1 - Frekuensi karakteristik demografis subyek penelitian	47
Tabel 5.2 - Frekuensi karakteristik klinis subyek penelitian.....	48
Tabel 5.3 - Ukuran unidimensional tumor payudara subyek penelitian.....	49
Tabel 5.4 - Nilai netrofil dibanding limfosit subyek penelitian	49
Tabel 5.5 - Karakteristik nilai rasio netrofil dibanding limfosit setelah kemoterapi I.....	50
Tabel 5.6 - Frekuensi respon klinis pasca kemoterapi	51
Tabel 5.7 - Hubungan Karakteristik Dasar dengan NLR	51
Tabel 5.8 - Hubungan Karakteristik Dasar dengan Respon Terapi	52
Tabel 5.9 - Hubungan antara nilai netrofil dibanding limfosit dan respon klinis kemoterapi.....	54

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Mekanisme kerja siklofosamid terhadap sel kanker.....	15
Gambar 2.2	Mekanisme kerja antineoplastik doxorubicin.....	16
Gambar 2.3	Mekanisme kerja fluorourasil terhadap sel kanker.....	17
Gambar 2.4	Perubahan <i>microenvironment</i> pada kanker payudara.....	20
Gambar 2.5	Mekanisme perekrutan netrofil oleh sel tumor.....	25
Gambar 2.6	Aktivitas protumor netrofil.....	28