

TESIS

**HUBUNGAN SELISIH RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT
SEBELUM DAN SETELAH KEMOTERAPI NEOADJUVAN
BERBASIS ANTRASIKLIN DENGAN RESPON KLINIS PADA
KANKER PAYUDARA LANJUT LOKAL**



Oleh:

Hadian Rahman, dr.

NIM: 012115653002

**PROGRAM KEDOKTERAN KLINIS JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**HUBUNGAN SELISIH RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT
SEBELUM DAN SETELAH KEMOTERAPI NEOADJUVAN
BERBASIS ANTRASIKLIN DENGAN RESPON KLINIS PADA
KANKER PAYUDARA LANJUT LOKAL**

Oleh:

Hadian Rahman, dr.

NIM: 012115653002

**PROGRAM KEDOKTERAN KLINIS JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

TESIS

**HUBUNGAN SELISIH RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT
SEBELUM DAN SETELAH KEMOTERAPI NEOADJUVAN
BERBASIS ANTRASIKLIN DENGAN RESPON KLINIS PADA
KANKER PAYUDARA LANJUT LOKAL**

**Untuk Memenuhi Syarat Memperoleh Gelar Magister
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik
Pada Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga**

Oleh:

Hadian Rahman, dr.

NIM: 012115653002

**PROGRAM KEDOKTERAN KLINIS JENJANG MAGISTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Hadian Rahman, dr.
NIM : 012115653002
Program Studi : Magister Kedokteran Klinis
Judul Tesis : Hubungan Selisih Rasio Neutrofil Limfosit Sebelum Dan Setelah Kemoterapi Neoadjuvan Berbasis Antrasiklin Dengan Respon Klinis Pada Kanker Payudara Lanjut Lokal

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (Plagiarism) dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik.

Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan didalam daftar pustaka. Demikian, pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 5 Desember 2022



Hadian Rahman, dr.
NIM: 012115653002

LEMBAR PENGESAHAN

TESIS INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 5 DESEMBER 2022

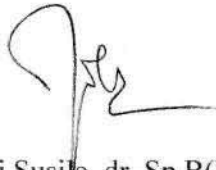
Oleh:

Pembimbing Ketua



Iskandar Ali, dr.,Sp.B(K)Onk.
NIP 196407021990011002

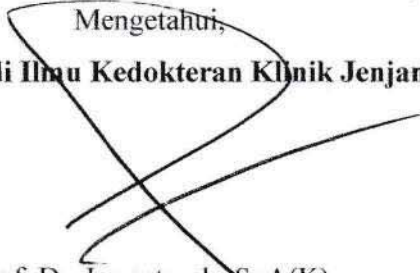
Pembimbing Kedua



Dwi Hari Susilo, dr.,Sp.B(K)Onk-KL
NIP 197208051999031002

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister



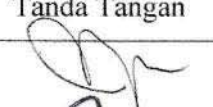
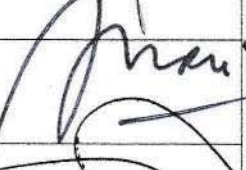
Prof. Dr. Irwanto, dr.,SpA(K)
NIP 196502271990031010

HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI TESIS

Nama : Hadian Rahman, dr
 Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinis
 NIM : 012115653002
 Judul Tesis : **Hubungan Selisih Rasio Neutrofil Limfosit Sebelum Dan Setelah Kemoterapi Neoadjuvan Berbasis Antrasiklin Dengan Respon Klinis Pada Kanker Payudara Lanjut Lokal**

TESIS INI TELAH DIUJI DAN DINILAI OLEH
 PANITIA PENGUJI PADA
 HARI RABU TANGGAL 14 DESEMBER 2022

PANITIA PENGUJI

No	Nama	Tanda Tangan
1	Dr. R. Marjono Dwi Wibowo, dr., Sp.B(K)KL (Ketua)	
2	Dr. IGB Adria Hariastawa, dr., Sp.B., Sp.BA(K) (Anggota)	
3	Dr. Mouli Edward, dr., M.Kes., Sp.OT(K) (Anggota)	
4	Iskandar Ali, dr., Sp.B(K)Onk (Anggota)	
5	Dwi Hari Susilo, dr., Sp.B(K)Onk-KL (Anggota)	

KATA PENGANTAR

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas karunia yang telah dilimpahkan sehingga penulis dapat melaksanakan penelitian dan menyelesaikan tesis dengan judul: **Hubungan Selisih Rasio Neutrofil Limfosit Sebelum dan Setelah Kemoterapi Neoadjuvan Berbasis Antrasiklin dengan Respon Klinis pada Kanker Payudara Lanjut Lokal.**

Tesis ini disusun sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Pendidikan Magister di Program Studi Ilmu Kedokteran Klinis jenjang Magister pada Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga. Selama proses penyusunan laporan penelitian, banyak pihak yang ikut terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung dalam terselesaikannya penelitian ini. Untuk itu, dengan segenap kerendahan hati, perkenankan penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu, yaitu:

1. Rektor Universitas Airlangga, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Pendidikan Magister di Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik jenjang Magister pada Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga.
2. Direktur Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti pendidikan Magister di Program Studi Ilmu Kedokteran Klinis jenjang Magister pada Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga.
3. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 Ilmu Bedah di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.
4. Direktur Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya, atas kesempatan yang diberikan untuk menimba ilmu di RSUD Dr. Soetomo Surabaya
5. Prof. Dr. Irwanto, dr., Sp.A(K) selaku Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik jenjang Magister atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Pendidikan Magister di Program Studi Ilmu Kedokteran Klinis jenjang Magister pada Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga.

6. Dr. Sahudi, dr., Sp.B(K)KL selaku Kepala Departemen Ilmu Bedah FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala kesempatan yang diberikan untuk mengikuti pendidikan di bagian Ilmu Bedah FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
7. Edwin Danardono, dr., SpB-KBD selaku Koodinator Program Studi Ilmu Bedah Departemen Ilmu Bedah FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas segala kesempatan yang diberikan untuk mengikuti pendidikan di bagian Ilmu Bedah FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
8. dr. Iskandar Ali, Sp.B(K)Onk selaku Pembimbing Ketua dan dr. Dwi Hari Susilo, Sp.B(K)Onk-KL selaku Pembimbing Kedua atas saran dan bimbingannya.
9. Dr. IGB Adria Hariastawa, dr., Sp.B.,Sp.BA(K) selaku ketua penguji, Dr. R. Marjono Dwi Wibowo, dr.,Sp.B(K)KL dan Dr. Mouli Edward, dr.,M.Kes., Sp.OT(K) selaku anggota penguji atas saran dan bimbingannya.
10. Seluruh staf pengajar Program Studi Ilmu Kedokteran Klinis jenjang Magister Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga atas wawasan kelimuan yang diberikan selama mengikuti pendidikan Magister.
11. Seluruh staf pengajar di Departemen Ilmu Bedah FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas wawasan kelimuan yang diberikan selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Bedah di FK UNAIR/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
12. PPDS Bedah FK UNAIR Angkatan Juni 2016: Djoko Supriyandono, dr.,Sp.B (JKO), Muhammad Saifuddin, dr.,Sp.B (IIF), Gagang Guntaran Kalbuningwang, dr.,Sp.B (GHE), Kania Difa Parama Citta, dr.,Sp.B (KDP), dan Desak Gede Agung Pramesti Devi, dr.,Sp.B (DES), selaku saudara seperjuangan saya dalam menempuh pendidikan di Program Studi Spesialis-1 ilmu bedah ini, atas segala dukungan dan dorongan yang tiada henti dalam suka dan duka sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini.
13. Seluruh teman sejawat PPDS-1 Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan khususnya seluruh anggota keluarga PRABU Surabaya atas segala do'a dan dukungannya.

14. Seluruh teman sejawat PPDS Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Angkatan Juni 2016 atas segala do'a dan dukungannya.
15. Seluruh karyawan, sekretariat, administrasi dan paramedis lingkungan SMF Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang telah memfasilitasi dan memberikan kemudahan pada penyusunan tesis saya.
16. Kedua orang tua saya, Ibu Mirhuniah, S.Pd. SD dan Alm. Bapak Sujarman, BA., SE serta adik-adik saya, Azizati Aini, A.Md. AK., Alm. dr. Hadiat Maulia, dan Rian Jumailia, A.Md. AK yang selalu mendo'akan, memberikan dorongan dan semangat serta dukungan materiil.
17. Istri saya tercinta Siti Sofiyah, SE., MSc yang selalu sabar dan tulus mendampingi dan terus memberikan semangat dalam menempuh pendidikan PPDS-1 Ilmu Bedah dan Magister Ilmu Kedokteran Klinis ini.
18. Lembaga Pengelola Dana Pendidikan (LPDP) Kementerian Keuangan atas Beasiswa Pendidikan Spesialis-1 yang telah diberikan sehingga dapat menempuh pendidikan PPDS-1 Ilmu Bedah dan Magister Ilmu Kedokteran Klinis ini dengan lancar tanpa kendala pembiayaan.
19. Semua pihak yang telah membantu kelancaran penyusunan tesis ini sehingga dapat selesai tepat waktu.

Penulis 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.

Surabaya, 5 Desember 2022

Hadian Rahman, dr.

RINGKASAN

**Hubungan Selisih Rasio Neutrofil Limfosit Sebelum dan Setelah Kemoterapi
Neoadjuvan Berbasis Antrasiklin dengan Respon Klinis pada
Kanker Payudara Lanjut Lokal**

Hadian Rahman

Berdasarkan data dari *International Agency for Research on Cancer* (IARC) tahun 2020, didapatkan lebih dari 2 juta kasus baru kanker payudara, dengan angka kematian sebesar 6,9 % di seluruh dunia. Di Indonesia, kanker payudara merupakan kanker yang paling sering ditemukan dan merupakan penyebab kematian terbanyak kedua setelah kanker paru. Insiden kanker payudara lanjut lokal (*Locally Advanced Breast Cancer/LABC*) di Indonesia masih cukup tinggi berkisar antara 40-80%. Tatalaksana awal pasien LABC umumnya dengan pemberian kemoterapi neoadjuvan, salah satu regimen kemoterapi lini pertama yang direkomendasikan adalah regimen berbasis antrasiklin.

Rasio neutrofil limfosit (*Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio/NLR*) merupakan marker prediktif yang dapat digunakan untuk memprediksi respon kemoterapi pada kanker payudara. Selisih rasio neutrofil limfosit sebelum dan setelah kemoterapi, yang umumnya disebut delta NLR, diperkirakan sebagai faktor prediktif yang lebih baik dibandingkan dengan NLR sebelum kemoterapi atau NLR setelah kemoterapi.

Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif, menganalisis 130 pasien LABC yang menjalani kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin di Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya periode Januari 2017 – Desember 2021. Hubungan antara NLR (NLR sebelum kemoterapi, NLR setelah kemoterapi dan delta NLR) dan faktor prediktif umum lainnya dengan respon klinis kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin dinilai menggunakan uji *Chi-square* untuk analisis bivariat dan uji regresi logistik untuk analisis multivariat.

Dari 130 pasien, 91 (70,0 %) pasien respon terhadap kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin. Analisis bivariat menunjukkan hubungan yang bermakna antara delta NLR dengan respon klinis kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin ($p = 0,002$). Pasien LABC dengan delta NLR < 0 secara signifikan mencapai respon klinis yang lebih baik dibandingkan dengan pasien LABC dengan delta NLR ≥ 0 pada analisis multivariat (OR: 4,67, 95% CI: 1,69 – 12,85, $p: 0,003$).

Pada penelitian ini kami dapatkan pasien LABC yang mendapatkan kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin dengan delta NLR < 0 mempunyai respon klinis yang lebih baik secara signifikan dibandingkan dengan pasien LABC dengan delta NLR ≥ 0 . Pasien LABC dengan delta NLR < 0 mempunyai kemungkinan mencapai respon klinis kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin 4

kali lebih besar dibandingkan dengan pasien LABC dengan $\Delta \text{NLR} \geq 0$. ΔNLR merupakan faktor prediktif respon kemoterapi yang lebih baik dibandingkan dengan NLR sebelum kemoterapi atau NLR setelah kemoterapi.

ΔNLR menggambarkan keseimbangan antara respon inflamasi sistemik dan respon imun. Jumlah neutrophil pada aliran darah tepi menggambarkan tingkat peredaran dari *angiogenesis-regulating chemokines*, *growth factors* dan *protease* yang berperan penting terhadap angiogenesis tumor. Pada kanker payudara, *neutrophil-derived oncostatin M* memberikan sinyal kepada sel-sel kanker payudara untuk mensekresikan *vascular endothelial growth factor (VEGF)* dan meningkatkan perlekatan dan invasi dari sel-sel kanker payudara. Sementara itu, jumlah limfosit pada aliran darah tepi berperan penting dalam sitotoksik kematian sel dan produksi sitokin yang menghambat proliferasi dan aktifitas metastasis dari sel tumor. Peningkatan infiltrasi limfosit berhubungan dengan prognosis dan respon yang lebih baik pada pasien yang mendapatkan kemoterapi neoadjuvan.

ΔNLR merupakan faktor prediktif respon klinis kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin pada pasien LABC. Pasien LABC dengan $\Delta \text{NLR} < 0$ memiliki respon klinis kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin yang lebih baik dibandingkan dengan pasien LABC dengan $\Delta \text{NLR} \geq 0$.

SUMMARY

The Relationship between Difference Neutrophil to Lymphocyte Ratio Before and After Anthracycline-Based Neoadjuvant Chemotherapy with Clinical Response in Locally Advanced Breast Cancer

Hadian Rahman

Based on data from the International Agency for Research on Cancer (IARC) in 2020, there were more than 2 million new cases of breast cancer, with a mortality rate of 6.9 % worldwide. In Indonesia, breast cancer is the most common cancer and is the second leading cause of death after lung cancer. The incidence of locally advanced breast cancer (LABC) in Indonesia is still high, ranging from 40-80%. The initial management of LABC patients is generally with neoadjuvant chemotherapy, one of the recommended first-line chemotherapy regimens is anthracycline-based regimens.

Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) is a predictive marker that can be used to predict chemotherapy response in breast cancer. The difference in pre-chemotherapy NLR and post-chemotherapy NLR, which is commonly called the delta NLR, is thought to be a better predictive factor than pre-chemotherapy NLR or post-chemotherapy NLR.

This was retrospective cohort study, analysed 130 locally advanced breast cancer (LABC) patients who received of anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy (NACT) at Dr. Soetomo General Hospital Surabaya from January 2017 – December 2021. The relationships between NLR (pre-chemotherapy NLR, post-chemotherapy NLR and delta NLR) and other common predictive factor with clinical response to anthracycline-based NACT was evaluated using the Chi-square test for bivariate analysis and logistic regression model for multivariate analyses.

Of 130 patients, 91 (70.0%) response to anthracycline-based NACT. Bivariate analysis showed a significant relationship between delta NLR and clinical response to anthracycline-based NACT ($p = 0.002$). LABC Patients with delta NLR < 0 achieved a significantly higher rate of clinical response to anthracycline-based NACT compared to those with delta NLR ≥ 0 in multivariate analysis (OR: 4.67, 95% CI: 1.69 – 12.85, $p: 0.003$).

In this study, we found that LABC patients who received anthracycline-based NACT with delta NLR < 0 had a significantly better clinical response compared to those with delta NLR ≥ 0 . Patients with delta NLR < 0 showed more than fourfold higher chance to achieved clinical response to anthracycline-based NACT compared to those with delta NLR ≥ 0 . Delta NLR is better predictive factor

of chemotherapy response compared to pre-chemotherapy NLR or post-chemotherapy NLR.

Delta NLR describes the balance between systemic inflammatory response and immune response. The number of neutrophils in the peripheral blood reflects the circulating levels of angiogenesis-regulating chemokines, growth factors and proteases which play an important role in tumour angiogenesis. In breast cancer, neutrophil-derived oncostatin M signals breast cancer cells to secrete vascular endothelial growth factor (VEGF) and increases attachment and invasion of breast cancer cells. Meanwhile, the number of lymphocytes in the peripheral blood plays an important role in cytotoxic cell death and the production of cytokines that inhibit the proliferation and metastatic activity of tumour cells. Increased lymphocyte infiltration is associated with a better prognosis and response in patients receiving neoadjuvant chemotherapy.

Delta NLR is a predictive factor of clinical response to anthracycline-based NACT in LABC patients. LABC patients with delta NLR < 0 have better clinical response to anthracycline-based NACT than those with delta NLR ≥ 0 .

ABSTRAK

Hubungan Selisih Rasio Neutrofil Limfosit Sebelum dan Setelah Kemoterapi Neoadjuvan Berbasis Antrasiklin dengan Respon Klinis pada Kanker Payudara Lanjut Lokal

Hadian Rahman

Selisih rasio neutrofil limfosit (*Neutrophil to Lymphocyte ratio/NLR*) sebelum dan setelah kemoterapi, yang umumnya disebut delta NLR, diperkirakan sebagai faktor prediktif yang lebih baik dibandingkan dengan NLR sebelum kemoterapi atau NLR setelah kemoterapi.

Kami menganalisis 130 pasien kanker payudara lanjut lokal (*Locally Advanced Breast Cancer/LABC*) yang menjalani kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin di Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya periode Januari 2017 – Desember 2021.

Dari 130 pasien, 91 (70,0 %) pasien respon terhadap kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin. Analisis bivariat menunjukkan hubungan yang bermakna antara delta NLR dengan respon klinis kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin ($p = 0,002$). Pasien LABC dengan delta NLR < 0 secara signifikan mencapai respon klinis yang lebih baik dibandingkan dengan pasien LABC dengan delta NLR ≥ 0 pada analisis multivariat (OR: 4,67, 95% CI: 1,69 – 12,85, $p: 0,003$).

Pasien LABC dengan delta NLR < 0 memiliki respon klinis kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin yang lebih baik dibandingkan dengan pasien LABC dengan delta NLR ≥ 0 .

Kata kunci: Kanker payudara lanjut lokal, kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin, Delta NLR, respon kemoterapi.

ABSTRACT**The Relationship between Difference Neutrophil to Lymphocyte Ratio Before and After Anthracycline-Based Neoadjuvant Chemotherapy with Clinical Response in Locally Advanced Breast Cancer**

Hadian Rahman

The difference in the neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) before and after chemotherapy, which is commonly called the delta NLR, is thought to be a better predictive factor than pre-chemotherapy NLR or post-chemotherapy NLR.

We analysed 130 locally advanced breast cancer (LABC) patients who received of anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy (NACT) at Dr. Soetomo General Hospital Surabaya from January 2017 – December 2021.

Of 130 patients, 91 (70.0 %) response to chemotherapy. Bivariate analysis showed a significant relationship between delta NLR and chemotherapy response ($p = 0.002$). Patients with delta NLR < 0 achieved a significantly higher rate of clinical response to NACT compared to those with delta NLR ≥ 0 in multivariate analysis (OR: 4.67, 95% CI: 1.69 – 12.85, p : 0.003).

LABC patients with delta NLR < 0 have better clinical response to anthracycline-based NACT than those with delta NLR ≥ 0 .

Keywords: Locally advanced breast cancer, anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy, Delta NLR, chemotherapy response.

DAFTAR ISI

HALAMAN PRASYARAT GELAR	ii
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iii
HALAMAN PERSETUJUAN	iv
HALAMAN PENETAPAN PANITIA PENGUJI	v
KATA PENGANTAR	vi
RINGKASAN	ix
SUMMARY	xi
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT	xiv
DAFTAR ISI	xv
DAFTAR TABEL	xviii
DAFTAR GAMBAR	xx
DAFTAR LAMPIRAN	xxi
DAFTAR SINGKATAN	xxii
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1. Latar belakang	1
1.2. Rumusan masalah	3
1.3. Tujuan penelitian	4
1.3.1. Tujuan umum	4
1.3.2. Tujuan khusus	4
1.4. Manfaat penelitian	4
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 6
2.1. Kanker Payudara	6
2.2. Kanker payudara lanjut lokal	11
2.3. Kemoterapi pada kanker payudara	17
2.4. Kemoterapi berbasis antrasiklin	19
2.5. Resistensi kemoterapi	23
2.6. Respon kemoterapi	28

2.7. Faktor prediktif respon kemoterapi	29
2.8. Lingkungan mikro tumor	32
2.9. Peran neutrofil pada kanker payudara	35
2.10. Peran limfosit pada kanker payudara	42
2.11. Rasio neutrofil limfosit	43
2.12. Delta rasio neutrofil limfosit	45
 BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	 47
3.1. Kerangka konseptual	47
3.2. Penjelasan kerangka konseptual	48
3.3. Hipotesis penelitian	51
 BAB 4 MATERI DAN METODE PENELITIAN	 52
4.1. Jenis dan rancangan penelitian	52
4.2. Populasi penelitian	52
4.3. Sampel penelitian	52
4.4. Besar sampel	53
4.5. Kriteria inklusi dan eksklusi	54
4.6. Variabel Penelitian	54
4.7. Definisi operasional	55
4.8. Prosedur penelitian	58
4.9. Kerangka operasional	59
4.10. Lokasi, waktu dan jadwal penelitian	60
4.11. Biaya Penelitian	60
 BAB 5 ANALISIS HASIL PENELITIAN	 61
5.1. Karakteristik sampel penelitian	61
5.2. Karakteristik stadium	62
5.3. Karakteristik histopatologi, grading dan subtype molekuler	63
5.4. Karakteristik jenis dan jumlah siklus kemoterapi	64
5.5. NLR pre kemoterapi dan post kemoterapi	65
5.6. Delta NLR	66

5.7. Respon kemoterapi	66
5.8. Hubungan delta NLR dengan respon kemoterapi	68
5.9. Hubungan karakteristik pasien dan tumor dengan respon kemoterapi	69
5.10. Hubungan NLR pre kemoterapi, post kemoterapi dan delta NLR dengan respon kemoterapi	69
5.11. Hubungan karakteristik pasien, tumor dan NLR dengan respon kemoterapi	70
BAB 6 PEMBAHASAN	72
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	79
DAFTAR PUSTAKA	81
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Subtipe kanker payudara berdasarkan marker immunohistokimia	8
Tabel 2.2. Klasifikasi Sistem TNM berdasarkan AJCC 2018	10
Tabel 2.3. Stadium anatomis kanker payudara berdasarkan AJCC 2018	12
Tabel 2.4. Respons kemoterapi berdasarkan RECIST 1.1 dan WHO	29
Tabel 2.5. Rasio neutrofil limfosit pada berbagai stadium payudara	45
Tabel 5.1. Karakteristik pasien LABC yang menjalani kemoterapi berbasis antrasiklin di RSUD dr Soetomo Surabaya	62
Tabel 5.2. Karakteristik stadium pasien LABC yang menjalani kemoterapi berbasis antrasiklin di RSUD dr Soetomo Surabaya.....	62
Tabel 5.3. Karakteristik histopatologi, grading, subtipe molekuler dan indeks proliferasi Ki67 pasien LABC yang menjalani kemoterapi berbasis antrasiklin di RSUD dr Soetomo Surabaya	64
Tabel 5.4. Karakteristik jenis dan jumlah siklus kemoterapi pada pasien LABC yang menjalani kemoterapi berbasis antrasiklin di RSUD dr Soetomo Surabaya	65
Tabel 5.5. Nilai NLR pre kemoterapi dan post kemoterapi pada pasien LABC yang menjalani kemoterapi berbasis antrasiklin di RSUD dr Soetomo Surabaya	65
Tabel 5.6. Delta NLR pada pasien LABC yang menjalani kemoterapi berbasis antrasiklin di RSUD dr Soetomo Surabaya	66
Tabel 5.7. Respon kemoterapi pasien LABC yang menjalani kemoterapi berbasis antrasiklin di RSUD dr Soetomo Surabaya	66
Tabel 5.8. Respon kemoterapi pasien LABC yang menjalani kemoterapi berbasis antrasiklin di RSUD dr Soetomo Surabaya dengan delta NLR < 0	67
Tabel 5.9. Respon kemoterapi pasien LABC yang menjalani kemoterapi berbasis antrasiklin di RSUD dr Soetomo Surabaya dengan delta NLR ≥ 0	68

Tabel 5.10. Hubungan delta NLR dengan respon kemoterapi pasien LABC yang menjalani kemoterapi berbasis antrasiklin di RSUD dr Soetomo Surabaya	69
Tabel 5.11. Hubungan NLR pre kemoterapi, NLR post kemoterapi dan delta NLR dengan respon kemoterapi pada pasien LABC yang menjalani kemoterapi berbasis antrasiklin di RSUD dr Soetomo Surabaya	70
Tabel 5.12. Hubungan karakteristik pasien, tumor dan NLR dengan respon kemoterapi pada pasien LABC yang menjalani kemoterapi berbasis antrasiklin di RSUD dr Soetomo Surabaya (Analisis multivariat dengan uji regresi logistik)	71

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Anatomi payudara dan perubahan payudara saat masa menyusui	6
Gambar 2.2. Mekanisme kerja Doxorubicin pada sel kanker	22
Gambar 2.3. Resistensi obat otonom non-sel dan lingkungan mikro tumor	25
Gambar 2.4. Kemungkinan pCR pada pemberian kemoterapi neoadjuvan kanker payudara	30
Gambar 2.5. Perubahan <i>microenvironment</i> pada kanker payudara	33
Gambar 2.6. Mekanisme perekrutan neutrofil oleh sel tumor	38
Gambar 2.7. Aktivitas protumor neutrofil	41
Gambar 2.8. Rasio neutrofil limfosit pada laki-laki dan perempuan dalam kelompok usia yang berbeda	44

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Sertifikat laik etik penelitian
- Lampiran 2. Lembar pengumpulan data
- Lampiran 3. Data penelitian tesis
- Lampiran 4. Uji homogenitas NLR pada stadium LABC
- Lampiran 5. Analisis bivariat (uji *chi-square*)
- Lampiran 6. Analisis multivariat (uji regresi logistik)

DAFTAR SINGKATAN

AC	: <i>doxorubicin-cyclophosphamide</i>
AI	: <i>aromatase inhibitor</i>
ADCC	: <i>antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity</i>
AJCC	: <i>American Joint Committee on Cancer</i>
APC	: <i>antigen presenting cells</i>
AST	: <i>aspartate aminotransferase</i>
BCS	: <i>Breast Conserving Surgery</i>
BRCA	: <i>Breast cancer gene</i>
cCR	: <i>Clinical complete respons</i>
CDK	: <i>cycline dependent kinase</i>
CG	: <i>cathepsin G</i>
CK 5/6	: <i>cytokeratin 5/6</i>
CMF	: <i>cyclophosphamide-methotrexate-fluorouracil</i>
CR	: <i>complete response</i>
CRP	: <i>C-reactive protein</i>
CT-Scan	: <i>computed tomography scan</i>
DFI	: <i>disease free interval</i>
DFS	: <i>disease free survival</i>
dL	: <i>desiliter</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
ECM	: <i>extracellular matrix</i>
EGF	: <i>epidermal growth factor</i>
EGFR	: <i>epidermal growth factor reseptor</i>
EMT	: <i>epithelial-to-mesenchymal transition</i>
ER	: <i>Esterogen receptor</i>
ERBB2	: <i>Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase-2</i>
ESMO	: <i>European Society for Medical Oncology</i>
FAC	: <i>fluorouracil-doxorubicin-cyclophosphamide</i>
FEC	: <i>fluorouracil-epirubicin-cyclophosphamide</i>

FOXP3	: <i>forkhead box P3</i>
GLOBOCAN	: <i>Global Cancer Statistics</i>
GNA13	: <i>G Protein Subunit Alpha 13</i>
GnRH	: <i>gonadotropin-releasing hormone</i>
G-CSF	: <i>granulocyte colony-stimulating factor</i>
HR	: <i>Hormonal receptor</i>
HER2	: <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor-2</i>
HIF	: <i>hypoxia inducible factor</i>
IARC	: <i>International Agency for Research on Cancer</i>
IBC	: <i>inflammatory breast cancer</i>
IFN	: <i>interferon</i>
IHK	: <i>imunohistokimia</i>
IL	: <i>interleukin</i>
KGB	: <i>Kelenjar getah bening</i>
LABC	: <i>locally advanced breast cancer</i>
MAPK	: <i>mitogen activated protein kinase</i>
MDSC	: <i>myeloid derived-supressor cells</i>
MIF	: <i>macrophage migration inhibition factor</i>
miRNA	: <i>micro ribonucleic acid</i>
MMP	: <i>matrix metalloproteinase</i>
MRI	: <i>magnetic resonance imaging</i>
mRNA	: <i>messenger ribonucleic acid</i>
mTOR	: <i>mammalian target of Rapamycin</i>
NCCN	: <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NE	: <i>Neutrofil elastase</i>
NFκB	: <i>nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NK cells	: <i>natural killer cells</i>
NLR	: <i>neutrophil-to-lymphocyte ratio</i>
NOS	: <i>Not otherwise specified</i>
OFS	: <i>ovarian function suppression</i>
OS	: <i>overall survival</i>

pCR	: <i>pathological complete response</i>
PET-Scan	: <i>positron emission tomography scan</i>
PFS	: <i>progression free survival</i>
PI3K	: <i>phosphoinositide 3-kinase</i>
PLR	: <i>platelet-to-lymphocyte ratio</i>
PPK	: Panduan Praktik Klinik
PR	: <i>progesteron receptor</i>
PR	: <i>partial response</i>
RANKL	: <i>Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand</i>
RECIST	: <i>Respons Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
RNA	: <i>ribonucleic acid</i>
rRNA	: <i>ribosome-ribonucleic acid</i>
ROS	: <i>reactive oxygen species</i>
RR	: <i>relative risk</i>
RS	: Rumah Sakit
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
SBR	: <i>Scarff–Bloom–Richardson</i>
snRNA	: <i>small nuclear ribonucleic acid</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Activator Transcription</i>
TAM	: <i>Tumor associated macrophage</i>
TANs	: <i>tumor-associated neutrophils</i>
TCR	: <i>T-cell receptor</i>
TENs	: <i>tumor entrained neutrophils</i>
TNF	: <i>tumor necrosis factor</i>
TGF	: <i>transforming growth factor</i>
TILs	: <i>tumor infiltrating lymphocytes</i>
TOP2A	: <i>topoisomerase Iia</i>
TOP2cc	: <i>TOP2 cleavage complexes</i>
tmTNF- α	: <i>Transmembrane tumor necrosis factor-α</i>
TNBC	: <i>triple negative breast cancer</i>
TNF	: <i>tumor necrosis factor</i>

TRAIL	: <i>tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand</i>
Treg	: <i>T-regulator</i>
tRNA	: <i>transfer ribonucleic acid</i>
TS	: <i>thymidylate synthase</i>
USG	: <i>ultrasonografi</i>
VEGF	: <i>vascular endothelial growth factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>