

Korelasi Rasio Neutrofil Limfosit Dengan Tingkat Kejadian Metastasis KGB Pada Pasien Karsinoma Payudara Stadium Awal

Hanno Ryanda¹, Kiki Akhmad Rizki², Rani Septrina³

^{1,2,3} Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran, Jawa Barat, Indonesia

* Email untuk Korespondensi: hnoaryanda@gmail.com¹, kiki.onkologi@gmail.com², rani.septrina@unpad.ac.id³.

ABSTRAK (10 PT)

Pendahuluan: Kanker payudara merupakan salah satu keganasan yang paling sering terjadi pada wanita dan merupakan kanker nomor dua paling banyak di dunia. Walaupun sudah ada beberapa parameter yang dapat digunakan untuk memprediksi metastasis KGB dari kanker payudara, dibutuhkan parameter yang akurat, ekonomis dan mudah diakses dari fasilitas kesehatan terpencil. Rasio neutrofil limfosit dianggap dapat memenuhi kriteria tersebut dengan peran neutrofil yang dapat mencerminkan keadaan peradangan inang dan efek anti tumor yang dimediasi oleh sitotoksik limfosit T. **Metode:** Penelitian ini dirancang sebagai penelitian observasional analitik retrospektif dengan rancangan cross-sectional dengan uji korelasi, uji diagnostik dan uji regresi dengan mengambil data sekunder dari pasien yang didiagnosis karsinoma payudara di Divisi Bedah Onkologi RSUP Hasan Sadikin Bandung pada tahun 2018-2023. Teknik pengambilan sampel pada penelitian ini menggunakan consecutive sampling. Pasien dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Pencatatan tersebut terdiri dari data rekam medis berupa biodata pasien, hasil pemeriksaan histopatologi, dan hasil pemeriksaan laboratorium. **Hasil:** Dengan 52 sampel, didapatkan korelasi Rasio Neutrofil Limfosit dengan tingkat kejadian metastasis KGB, dimana hasil perhitungan pada kurva AUC menunjukkan nilai cut off untuk rasio NLR adalah sebesar 3,2 dan nilai koefisien AUC (area under curve) sebesar 0,771 dimana nilai ini berada pada kategori baik (>0,7 – 0,8). Penelitian ini juga mencari data antara kejadian metastasis KGB dengan grading histopatologis, invasi limfovaskular, dan subtype. **Kesimpulan:** Penelitian ini menunjukkan hubungan yang signifikan antara rasio neutrofil limfosit dengan metastasis KGB pada pasien dengan kanker payudara, dengan cut-off point di angka 3,2.

Kata kunci:

Kanker Payudara
Metastasis KGB
Rasio Limfosit
Neutrofil

Keywords:

Breast cancer,
lymph node metastasis,
neutrophil-lymphocyte
ratio

Introduction: Breast cancer is one of the most common malignancies in women and ranks as the second most prevalent cancer worldwide. Despite the availability of several parameters for predicting lymph node metastasis (LNM) in breast cancer, there is a need for accurate, cost-effective, and easily accessible parameters, especially in remote healthcare facilities. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is considered to meet these criteria, given the role of neutrophils in reflecting inflammatory conditions and the anti-tumor effects mediated by cytotoxic T lymphocytes. **Methods:** This study was designed as a retrospective analytical observational study with a cross-sectional design with correlation tests, diagnostic tests and regression tests by taking secondary data from patients diagnosed with breast carcinoma at the Oncology Surgery Division of Hasan Sadikin Hospital Bandung in 2018-2023. The sampling technique in this study used consecutive sampling. Patients are selected based on inclusion and exclusion criteria. The recording consists of medical record data in the form of patient biodata, histopathology examination results, and laboratory examination results. **Results:** With 52 samples, a correlation of the Neutrophil Lymphocyte Ratio with the incidence rate of KGB metastasis was obtained, where the calculation results on the AUC curve showed the cut off value for the NLR ratio was 3.2 and the AUC (area under curve) coefficient value was 0.771 where this value was in the good category (>0.7 – 0.8). The study also looked for data between the incidence of KGB metastasis with histopathological grading, lymphovascular invasion, and subtypes. **Conclusion:** The research demonstrates a significant

correlation between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and LNM in breast cancer patients, with a cut-off point at 3.2.

*Ini adalah artikel akses terbuka di bawah lisensi [CC BY-SA](#).
This is an open access article under the [CC BY-SA](#) license.*

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan salah satu keganasan yang paling sering terjadi pada wanita dan merupakan kanker nomor dua paling banyak di dunia. Pada kanker payudara sering terjadi metastatik, terutama ke organ jauh seperti tulang, hati, paru dan otak. Lebih dari 1,5 juta wanita didiagnosis menderita kanker payudara setiap tahun di seluruh dunia.^{1,2}

Berdasarkan data *Global Burden of Cancer Study* (GLOBOCAN) yang dirilis oleh (*Internasional Agency for Research on Cancer*) IARC tahun 2020, 2,26 juta atau 11,7% kasus kanker yang baru terdiagnosis adalah kanker payudara. Kanker payudara di Indonesia juga menunjukkan hal yang sama dengan prevalensi global, menduduki peringkat pertama dengan jumlah kasus baru sebesar 65.858 (30,8%) dari seluruh kejadian kanker pada wanita Indonesia.³ Sementara untuk Jawa Barat rekapitulasi deteksi dini kanker payudara tahun 2017 menempati urutan tertinggi yaitu 3.431 untuk tumor payudara dari total keseluruhan 12.023.⁴

Data dari GLOBOCAN yang dirilis oleh Badan Kesehatan Dunia (WHO) menyebutkan bahwa jumlah kematian akibat kanker sampai dengan tahun 2020 sebesar 9,6 juta kematian. Jumlah kematian kanker payudara sebesar 626.679 (6,6%) dari 9.555.027 kematian dan mortalitas tertinggi di tempati oleh bagian Melanesia dengan persentase 25,5 per 100.000 kematian di dunia.²

Penatalaksanaan kanker payudara terkini dilakukan melalui pendekatan multidisipliner karena membuat penanganan kanker menjadi lebih sesuai untuk penderita. Setiap pengambilan keputusan yang dimulai sejak penegakan diagnosis sampai terapi yang akan diberikan kepada penderita, dibicarakan dan diputuskan bersama-sama antara ahli bedah onkologi, medikal onkologi, radiologi onkologi, dan diagnostic imaging.⁵

Untuk kanker payudara, salah satu tujuan terapi adalah untuk mencegah rekurensi setelah tatalaksana diberikan. Beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko rekurensi yaitu derajat keganasan *high grade*, infiltrasi kelenjar aksila positif, ukuran tumor lebih dari 5 cm (T3), usia muda saat diagnosis, ekspresi ER/PR negatif, ada *lymphatic vascular invansion*, ekspresi HER2 positif kuat, mutasi p53 dan ekspresi Cathepsin-D positif. Akhir-akhir ini berkembang biomarker baru seperti "TIL (tumor Infiltrating Lymphocyte)" atau Akt, PTEN, atau PDL-1 dan profil genotip "PIK3CA mutation atau PAM50" atau NF1 mutation (*endokrin resistant*) juga sangat menentukan keberhasilan pengobatan serta prognosis kanker payudara, tetapi di Indonesia masih belum tersedia untuk fasilitas deteksinya.⁵

Pemeriksaan histopatologi dapat memengaruhi keputusan terapi, tetapi stadium juga tidak kalah penting. Tumor dengan diferensiasi buruk (*high grade*), mempunyai prognosis 10 kali lebih buruk daripada tumor dengan diferensiasi baik (*low grade*). *Inflammatory Cancer* mempunyai prognosis buruk. Penderita dengan kelenjar getah bening negatif dan tipe meduler, mucinous, papiller, serta tubuler mempunyai prognosis lebih baik. Laporan patologis harus mencakup jenis histologis, derajat diferensiasi (*grade*), evaluasi imunohistokimia (IHC) dari reseptor estrogen (ER) status dan untuk kanker invasif, evaluasi IHC progesteron receptor (PgR) dan ekspresi gen faktor 2 reseptor (HER2).⁵

Dengan perkembangan kedokteran molekuler dengan segala kelebihanannya, beberapa variabel yang dikombinasikan dengan *genotipe* telah umum digunakan untuk memprediksi prognosis pasien kanker payudara pra operasi, seperti model prognostik 21-gen, *MammaPrint*, dan PAM50. Namun, ketidakstabilan pengujian, biaya ekonomi, dan kesulitan implementasi telah membatasi penggunaan model ini. Parameter yang biasa digunakan meliputi usia, status menopause, jumlah paritas, kadar CA 15-3, ukuran tumor, pembesaran KGB, morfologi sel tumor, tingkat displasia sel, biomarker atas ekspresi protein dan genetik karakteristik invasivitas margin, kedalaman invasi, dan *tumor-infiltrating lymphocytes* (TIL).⁶

Status imun pasien kanker payudara tidak hanya mencakup lingkungan mikro imun tumor lokal, tetapi juga perubahan sistemik status imun yang dapat ditunjukkan dengan indikator hematologi. Peradangan sistemik dan respon imun lokal memainkan peran penting dalam perkembangan kanker. Indikator hematologi, yang dapat mencerminkan status kekebalan, sangat penting untuk kelangsungan hidup dan prognosis pasien kanker. Telah dilaporkan bahwa neutrofil dan trombosit terlibat dalam terjadinya proses proliferasi dan metastasis tumor, dan terkait dengan buruknya prognosis pasien kanker. Beberapa biomarker pra operasi berdasarkan sel darah, seperti rasio limfosit-monosit (LMR), rasio trombosit-limfosit (PLR), rasio neutrofil-limfosit (NLR), dan serum albumin (ALB), yang dapat menunjukkan respon imun pasien terhadap keganasan dan telah dikembangkan untuk memprediksi prognosis pasien dengan berbagai kanker.⁷

Adanya respon inflamasi merupakan petanda berkembang dan bertumbuhnya sel kanker, banyak respon inflamasi yang sudah dikenali dalam beberapa tahun terakhir. Rasio neutrofil limfosit (RNL), rasio platelet

limfosit (RPL), dan rasio monosit limfosit (RML) adalah yang paling sering digunakan dalam mendeteksi adanya inflamasi. Pemilihan RNL dalam penelitian ini didasarkan karena neutrofil dan limfosit memiliki peran yang lebih spesifik dalam inflamasi akibat kanker dibandingkan dengan RPL dan RML. Kebanyakan efek anti tumor dimediasi oleh sitotoksik limfosit T, tingginya nilai limfosit dianggap sebagai adanya prognosis yang bagus, sedangkan neutrofil dapat menghasilkan interleukin-2 (IL-2), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), *Tumor Necrosis Factor a* (TNF-a) dan *Vascular Endothelia Growth Factor* (VEGF) yang berperan dalam perkembangan sel kanker.^{7,8}

Neutrofil mencerminkan keadaan peradangan inang, yang merupakan ciri khas penyakit kanker dan memainkan dua peran ganda yaitu pro-tumoral dan anti-tumoral (Uribe-Querol and Rosales 2015). Limfosit dalam hal ini, limfosit T sitotoksik merupakan sel efektor utama dalam melawan penyakit kanker, dimana limfosit T sitotoksik akan mengenali antigen spesifik yang dihadirkan oleh sel kanker. RNL adalah jumlah neutrofil absolut per jumlah limfosit absolut, sebuah biomarker prognostik yang mudah untuk digunakan. Adanya peningkatan rasio neutrofil limfosit (RNL) perifer telah diakui dapat digunakan sebagai penanda faktor prognostik yang buruk dan peningkatan mortalitas pada berbagai jenis kanker. RNL yang tinggi dikaitkan dengan *overall survival* dan *disease free survival* yang merugikan pada pasien dengan kanker payudara, dan untuk pengukuran nilai RNL jauh lebih konsisten di antara berbagai faktor patologi klinik lainnya seperti stadium penyakit dan sub tipe.⁹

Hipotesis yang peneliti angkat yaitu RNL memiliki korelasi dengan tingkat kejadian metastasis kelenjar getah bening pada pasien dengan karsinoma payudara. Penilaian RNL merupakan pemeriksaan yang cukup praktis, serta efektif, akan tetapi belum banyak penelitian yang dilakukan, khususnya di RSUP Hasan Sadikin Bandung.

Pada tahun 2022, menurut hasil survey Badan Pusat Statistik (BPS) terdapat 3.072 rumah sakit di Indonesia yang didominasi oleh rumah sakit tipe C. Rumah sakit tipe C dan D merupakan gerbang pertama rujukan pasien dengan kanker payudara, namun fasilitas dan tenaga medis yang dimiliki untuk penanganan kanker payudara sangat terbatas seperti pemeriksaan USG dan histopatologi. Oleh karena itu penulis tertarik melakukan penelitian untuk menilai korelasi tersebut dan diharapkan hasil penelitian ini dapat bermanfaat sebagai alat bantu prediktif untuk metastasis kelenjar getah bening pada pasien kanker payudara stadium dini, terutama untuk daerah dengan fasilitas kesehatan yang terbatas seperti ini.

Berdasarkan latar belakang diatas, permasalahan yang akan diteliti dirumuskan menjadi apakah rasio neutrofil limfosit mempunyai korelasi dengan tingkat kejadian metastasis KGB pada pasien karsinoma payudara stadium awal di RSUP Hasan Sadikin Bandung.

Tujuan umum dari penelitian ini adalah mengetahui biomarker dengan menggunakan analisis korelasi rasio neutrophil limfosit terhadap metastasis KGB pada kanker payudara stadium awal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung tahun 2018-2023.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan landasan ilmiah untuk klinisi dalam menggunakan analisis korelasi rasio neutrophil limfosit terhadap metastasis KGB pada kanker payudara stadium awal di Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Hasan Sadikin Bandung

Kanker adalah suatu kondisi dimana sel telah kehilangan pengendalian dan mekanisme normalnya, sehingga mengalami pertumbuhan yang tidak normal, cepat dan tidak terkendali. Kanker payudara adalah sekelompok sel tidak normal pada payudara yang terus tumbuh. Pada akhirnya sel-sel ini menjadi bentuk benjolan di payudara. Jika benjolan kanker itu tidak dibuang atau terkontrol, sel-sel kanker bisa menyebar (metastasis) pada bagian-bagian tubuh lain. Metastasis bisa terjadi pada kelenjar getah bening (limfe) aksilaris. Selain itu sel-sel kanker bisa bersarang di tulang, paru-paru, hati, kulit, dan bawah kulit.¹²

Terdapat bukti bahwa spesies oksigen reaktif (ROS), mieloperoksidase (MPO), H₂O₂ dan protease yang dihasilkan oleh neutrofil sebagai agen antimikroba, juga memiliki potensi aktivitas antitumor. Penelitian terbaru pada model hewan dan studi klinis awal, telah menyoroti peran antitumor potensial dari neutrofil polimorfonuklear (PMN). PMN dari beberapa individu yang sehat telah ditunjukkan untuk mengerahkan aktivitas sitotoksik yang kuat secara alami terhadap empat baris sel kanker manusia. Aktivitas sitotoksik spesifik untuk sel kanker, karena neutrofil tidak sitotoksik terhadap sel epitel normal primer atau garis sel epitel payudara. Transeksi sel mammae yang diabadikan dengan plasmid yang mengekspresikan homolog onkogen virus sarkoma tikus (Ras) dan onkogen teratocarcinoma oncogene 21 (TC21) mempromosikan fenotipe agresif pada PMN.²³

Demikian pula, pada kanker payudara, H₂O₂ yang dihasilkan oleh neutrofil mampu menghambat pembentukan metastasis, dengan mencegah penyebaran sel tumor payudara di paru-paru Neutrofil telah terbukti terakumulasi di paru-paru sebelum munculnya sel metastasis pada model tikus kanker payudara. Selain itu, infiltrasi TAN (Tumor Associated Neutrophil) yang tinggi telah ditunjukkan pada jaringan CRC manusia, kepadatan TAN yang lebih tinggi dikaitkan dengan prognosis yang lebih baik. Kepadatan neutrofil yang lebih tinggi pada pasien stadium III juga terbukti berhubungan dengan responsivitas yang tinggi terhadap 5-FU.²³

Kontrasnya, neutrophil juga dapat bertindak sebagai leukosit yang mempromosikan tumor, mampu merangsang dan menekan respon imun antitumor tumorigenesis; berpartisipasi dalam kaskade metastatik; efektor angiogenesis; mempromosikan penyebaran sel tumor dan sel endotel ke dalam sirkulasi, oleh karena itu berkontribusi untuk mengubah arah respon inflamasi ke arah yang mempromosikan tumor. Beberapa imunosit, sebagai neutrofil, dapat mensekresi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) yang meningkatkan perkembangan tumor; oleh karena itu, peningkatan jumlah neutrofil dapat merangsang angiogenesis tumor dan berkontribusi pada perkembangan penyakit, sehingga mengarah pada korelasi negatif antara kepadatan neutrofil dan kelangsungan hidup pasien.^{23, 24}

Ketika sel tumor memasuki sirkulasi, sel imun juga berinteraksi dengan sel tumor sehingga dapat mempengaruhi tempat metastasis. Penelitian oleh Najmeh tahun 2017 menunjukkan bahwa neutrofil dapat membantu metastasis CTC (*Circulating Tumour Cells*). Sebagai respon terhadap inflamasi, neutrofil melepaskan neutrophil extracellular traps (NETs) yang dapat menangkap CTC dan mendukung pembentukan micrometastases. Sel kanker payudara metastatik juga menginduksi neutrofil untuk membuat metastasis-promoting NETs yang mempromosikan metastasis.^{23, 24}

Pendekatan seperti yang dijelaskan oleh Templeton et al. telah menghubungkan peningkatan jumlah neutrofil dalam darah dengan peningkatan risiko metastasis di semua subkelompok penyakit dan lokasi tumor. Pada pasien dengan kanker payudara, peningkatan jumlah neutrofil memprediksi kelangsungan hidup spesifik metastasis yang lebih buruk. Sejumlah tidak menemukan perbedaan yang signifikan dalam frekuensi dan aktivasi berbagai komponen imun sebagai akibat dari penurunan neutrophil.^{23, 24}

Relevansi klinis dari interaksi antara neutrofil dan respon inflamasi limfosit memainkan peran penting dalam karsinogenesis. Dengan demikian, NLR dapat mencerminkan keseimbangan antara aktivasi jalur inflamasi dan fungsi imun antitumor pada kanker payudara. Selanjutnya, peningkatan jumlah neutrofil dapat menjadi konsekuensi dari komponen inflamasi terkait kanker, seperti IL-6, faktor nekrosis tumor alfa (TNF- α) dan Granulosit *colony stimulating factor*. Di sisi lain, respon imun yang terkait dengan BC terutama menyangkut limfosit, dengan penurunan imunitas seluler, penurunan jumlah limfosit CD4 dan peningkatan aktivasi limfosit CD8. Peradangan dapat menghasilkan tidak hanya lingkungan mikro yang rawan kanker tetapi juga perubahan sistemik pada host yang mempercepat pertumbuhan kanker.⁴ Peningkatan NLR dapat menyebabkan neutrofilia terkait dengan tumor *granulocyte colony-stimulating factor* (GCSF), dapat mempercepat perkembangan tumor dan peningkatan sitokin plasma IL-6 dan TNF- α), sedangkan limfopenia dikaitkan dengan keparahan penyakit dan pelepasan kekebalan dari tumor. sel dari limfosit yang menginfiltrasi tumor.^{27, 28}

Peningkatan NLR telah dilaporkan berkorelasi dengan prognosis yang buruk pada pasien dengan tumor ganas. Pada kasus kanker payudara, NLR telah dikaitkan dengan kelangsungan hidup pada kanker payudara. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa tingkat peradangan sistemik merupakan indikasi penurunan kelangsungan hidup, terutama karena imunosit dalam lingkungan mikro tumor berperan dalam perkembangan tumor dan kelangsungan hidup sel neoplastik. Studi yang dilakukan oleh Laohawiriyakamol *et al.* menyatakan NLR dengan *cut-off* 2,6 memiliki sensitivitas 62% dan spesifisitas 83,8% dengan nilai prediktif positif 77,3% dan prediktif negative 70,5%. Sehingga NLR dapat digunakan sebagai penilaian diagnostik tambahan pada metastasis non-SLN. Fenomena inflamasi sistemik akan tercermin dalam peningkatan jumlah neutrofil, dan ini dapat menyebabkan agresivitas tumor dan perkembangan kanker. Komponen inflamasi dapat menghambat respon imun dengan menekan sitotoksitas imunosit, dapat mempromosikan tumor neo-angiogenesis, invasi jaringan yang berdekatan, dan perkembangan metastasis dengan merekrut limfosit T regulator dan sekresi sitokin.^{24, 27}

Kanker payudara nonmetastasis, tujuan utama terapi adalah memberantas tumor dari payudara dan kelenjar getah bening regional untuk mencegah kekambuhan metastasis. Terapi sistemik dapat berupa terapi pre-operasi (*neoadjuvant*), pasca operasi (*adjuvant*), atau keduanya. Kondisi metastasis pada KGB berperan penting dalam menentukan pilihan penatalaksanaan pada pasien karsinoma payudara. Selain itu metastasis KGB juga menjadi parameter prediktif ketahanan hidup pasien dengan karsinoma payudara.^{32, 33}

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa adanya sel imun di sekitar sel kanker terbukti dapat menghambat pertumbuhan dan perkembangan dari kanker itu sendiri. Sistem imun yang berada di sekeliling sel kanker berperan dalam penjagaan terhadap kanker adalah sel limfosit, sel NK, makrofag dan T sitotoksik. Setelah mengenal sel kanker sebagai sel asing keempat sel ini akan menghancurkan sel-sel kanker tersebut. Beberapa studi terakhir yang telah dilakukan menemukan bahwa metastasis kelenjar getah bening pada kanker payudara berkorelasi dengan aktivasi inflamasi, sementara itu beberapa penelitian menemukan bahwa rasio neutrofil-limfosit (NLR) dan rasio trombosit-limfosit (PLR) dikaitkan dengan berbagai penyakit tumor seperti kanker nasofaring, kanker pankreas, kanker usus dan kanker ovarium, tetapi studi yang spesifik berkaitan dengan kanker payudara masih terbatas. Pada tumor padat, jumlah neutrofil awal, sebagai penanda peradangan, telah dikaitkan dengan kelangsungan hidup. Selanjutnya, rasio neutrofil/limfosit (N/L) pada diagnosis pada tumor padat telah dilaporkan sebagai faktor prediktif untuk hasil klinis. NLR juga dipercaya dapat

menstimulasi pelepasan makrofag dan sel regulatori T, mendorong sel kanker untuk keluar dari fase dorman, meningkatkan immunosupresi serta angiogenesis, membuat microenvironment untuk sel kanker yang metastasis dan meningkatkan kerusakan DNA. Neutrofil juga dipercaya dapat mempercepat proses metastasis ke organ lain, termasuk ke KGB. Alasan penggunaan NLR adalah untuk membandingkan respon inflamasi (yaitu, neutrofil) yang dihasilkan oleh tumor di satu sisi dengan kekebalan inang (yaitu, limfosit) di sisi lain. Jumlah neutrofil yang tinggi telah dikaitkan dengan kelangsungan hidup yang buruk pada keganasan. Limfosit juga berperan penting dalam pengendalian sel mutasi, dimana dengan berkurangnya jumlah atau peningkatan sel limfosit yang berubah fungsi, dapat mengurangi kematian sel sitotoksik, meningkatkan proliferasi dan migrasi sel tumor dan mengurangi kapabilitas lisisnya sel target. Hal ini meningkatkan karsinogenesis. Penelitian telah menunjukkan bahwa pada pasien dengan kanker payudara stadium T1, tingkat PLR yang tinggi menunjukkan risiko tinggi metastasis kelenjar getah bening. Di sisi lain, rasio neutrofil terhadap limfosit (NLR), penanda peradangan sistemik, telah dipelajari dan dilaporkan dapat memprediksi beberapa jenis kanker payudara.³⁰⁻³³

Saat ini, perhatian yang meningkat sedang difokuskan pada pembentukan model prognostik berdasarkan parameter yang disebutkan di atas untuk prediksi kelangsungan hidup individual pada wanita dengan kanker payudara. Namun, tidak ada penelitian yang secara sederhana mempelajari semua *biomarker* inflamasi yang berkaitan.^{33, 38} Kami berhipotesis peningkatan nilai NLR memiliki peranan dalam metastasis kelenjar getah bening pada kanker payudara, hipotesis penelitian ini yaitu nilai NLR memiliki korelasi dengan tingkat kejadian terjadinya metastasis KGB pada pasien karsinoma payudara.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik retrospektif dengan rancangan *cross-sectional* dengan uji korelasi, uji diagnostik dan uji regresi. Populasi pada penelitian ini adalah pasien yang di diagnosis karsinoma payudara stadium awal. Sampel pada penelitian ini adalah semua pasien yang masuk ke Divisi Bedah Onkologi RSUP Hasan Sadikin Bandung dengan diagnosis karsinoma payudara. Besar sampel dalam penelitian ini dihitung dengan rumus hipotesis dua proporsi :

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Keterangan :

- n : Besar sampel yang dibutuhkan dalam penelitian ini
- α : Taraf signifikansi (5%)
- 1- β : Kekuatan tes (80%)
- P₁ : Proporsi pasien dengan metastasis KGB (+)
- P₂ : Proporsi pasien dengan metastasis KGB (+)

Setelah dilakukan perhitungan dengan menggunakan rumus hipotesis dua proporsi maka jumlah sampel yang diperlukan dalam penelitian ini sebesar 26 pasien perkelompok. Jumlah sampel minimal pada penelitian ini adalah sebesar 52 orang pasien karsinoma payudara.

Pengambilan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan cara *consecutive sampling* yaitu pemilihan sampel dengan menetapkan subyek yang memenuhi kriteria penelitian sampai kurun waktu tertentu sehingga jumlah klien yang diperlukan terpenuhi sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi sampai jumlah minimal sampel terpenuhi yaitu 52 sampel.

Tabel 2.1 Definisi Operasional Variabel

No	Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Alat Ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1.	Karsinoma Payudara	Karsinoma payudara adalah sekelompok sel tidak normal pada payudara yang terus tumbuh. Pada akhirnya sel-sel ini menjadi bentuk bejolan di payudara.	Hasil pemeriksaan biopsi yang didapat dari rekam medis	Pemeriksaan anatomi patologi	Hasil histopatologi jaringan payudara	Kategorik
2.	Usia	Lama waktu hidup	Perhitungan tahun kelahiran	Rekam medis	Angka	Numerik

3.	Neutrofil	Jenis leukosit terbanyak yang terdapat dalam tubuh manusia. Bentuk leukosit ini mudah dikenali dari bentuk nukleusnya yang memiliki dua lobus.	Hasil pemeriksaan leukosit yang didapat dari rekam medis	Rekam medis	Nilai normal neutrofil 48% - 78% dari seluruh leukosit (berdasarkan nilai rujukan normal di Laboratorium RSUP. Dr. Hasan Sadikin Bandung)	Numerik
4.	Limfosit	Leukosit jenis agranuler atau spesifik yang memiliki nukleus yang besar dengan sitoplasma sempit. Inti limfosit tampak bulat penuh dan seringnya menunjukkan cekungan disalah satu sisi.	Hasil pemeriksaan leukosit yang diperoleh dari rekam medis	Rekam medis	Nilai normal limfosit adalah 18% - 44% dari seluruh leukosit (berdasarkan nilai rujukan normal di Laboratorium RSUP. Dr. Hasan Sadikin Bandung)	Numerik
5.	Stadium awal (I dan II)	Kondisi saat sel kanker mulai muncul di jaringan payudara atau kelenjar getah bening di sekitarnya. Ukuran benjolan biasanya masih sangat kecil. Ketika dideteksi di awal kemunculannya, kanker payudara stadium awal masih sangat baik dalam menerima pengobatan	Hasil pemeriksaan stadium awal yang diperoleh dari rekam medis	Rekam medis	Stadium I: T0, N0, M0; Stadium II: T0-T3, N0-N1, M0	Kategorik
6.	RNL (Rasio Neutrofil Limfosit)	Prosedur untuk membuktikan suatu respon inflamasi sistemik, yang nilainya didapat dari pembagian nilai neutrophil absolut dan limfosit absolut pada pemeriksaan darah lengkap	Hasil pemeriksaan rasio neutrofil limfosit yang didapat dari rekam medis	Rekam medis	Nilai normal rasio neutrofil limfosit adalah 78/44% sampai 48/18% (berdasarkan nilai rujukan normal di Laboratorium RSUP. Dr. Hasan Sadikin Bandung)	Numerik
7.	Metastasis KGB	Karsinoma payudara yang tidak dibuang atau terkontrol, bisa menyebar pada bagian-bagian tubuh lain. Metastasis dapat terjadi pada kelenjar getah bening (limfe)	Hasil pemeriksaan patologi anatomi yang didapat dari rekam medis	Pemeriksaan patologi anatomi	Hasil histopatologi kelenjar getah bening	Kategorik
8.	Ukuran tumor	Ukuran tumor saat dilakukan pemeriksaan pertama kali	Hasil pemeriksaan patologi anatomi yang didapat dari rekam medis	Pemeriksaan patologi anatomi	Milimeter	Numerik

9. Grading histopatologi	komponen penting untuk melakukan diagnosa klinis kanker serta pengenalan target terapeutik dan prognostik. Grading merupakan proses pengelompokan kategori diagnostik untuk meningkatkan jumlah informasi dalam laporan histopatologi	Hasil pemeriksaan patologi anatomi yang didapat dari rekam medis	Pemeriksaan patologi anatomi	Hasil histopatologi: Derajat 1 – diferensiasi baik; derajat 2 – diferensiasi sedang; derajat 3 – diferensiasi buruk; derajat 4 – tidak terdiferensiasi	Kategorik
10. Invasi limfovaskular	Pergerakan sel kanker ke dalam pembuluh darah atau limfatik	Hasil pemeriksaan biopsi yang didapat dari rekam medis	Pemeriksaan patologi anatomi	Hasil histopatologi	Kategorik
11. Subtipe kanker payudara	Pembagian kanker payudara berdasarkan ekspresi gen reseptor pada jaringan kanker	Hasil pemeriksaan imunohistokimia yang didapat dari rekam medis	Pemeriksaan patologi anatomi	Hasil Imunohistokimia : - Luminal A - Luminal B HER2 positif - Luminal B HER2 negatif - HER2 type - Triple negative	Kategorik

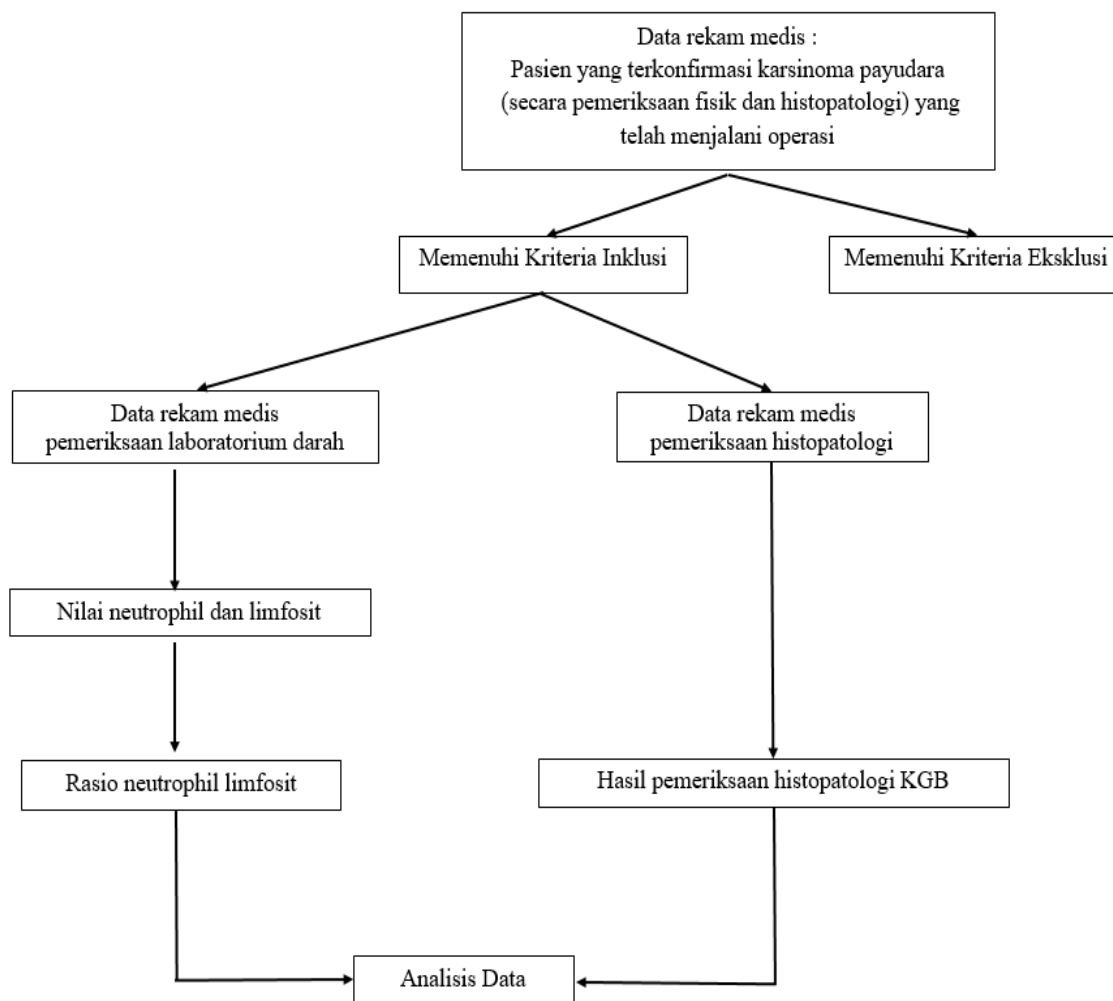
Variabel yang diteliti meliputi kanker payudara, metastasis KGB, RNL (Rasio Neutrofil Limfosit). Variabel bebas adalah kejadian metastasis KGB. Variabel terikat adalah nilai rasio neutrofil limfosit pada pasien karsinoma payudara stadium awal. Data rekam medis pasien, berupa:

1. Biodata pasien
2. Hasil pemeriksaan histopatologi (patologi anatomi)
3. Hasil pemeriksaan laboratorium yang menunjukkan hasil neutrophil dan limfosit pasien.

Penelitian dilakukan di Divisi Bedah Onkologi RSUP Hasan Sadikin Bandung. Waktu penelitian 1 tahun dimulai dari April 2022.

Tahap persiapan terdiri dari :

- a. Melakukan pengambilan sampel dengan menilai kriteria inklusi dan eksklusi
 - b. Melakukan pendataan dengan melihat data rekam medis, hasil laboratorium, dan hasil histopatologi pasien
- Tahap pelaksanaan atau alur penelitian dapat dilihat pada bagan dibawah ini :



Gambar 2.1. Skema Alur Penelitian

Tahap akhir dari penelitian ini adalah:

- a. Melakukan pengolahan dan analisis data hasil penelitian
- b. Melakukan penyusunan dan penggandaan laporan

Metode analisis data yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan analisis univariat (deskriptif) dan analisis bivariat. Analisis univariat (deskriptif) dilakukan untuk mendeskripsikan variabel-variabel dependen dan independen sehingga dapat membantu analisis selanjutnya secara lebih mendalam. Selain itu, analisis secara deskriptif ini juga digunakan untuk mengetahui karakteristik subjek penelitian yang menjadi sampel penelitian. Analisis data untuk melihat gambaran proporsi masing-masing variabel yang akan disajikan secara deskriptif dapat diuraikan menjadi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Data yang berskala numerik seperti umur pasien dan ukuran tumor dipresentasikan dengan rerata, standard deviasi, median dan *range*.

Analisis bivariat digunakan untuk mengetahui korelasi rasio neutrofil limfosit terhadap metastasis KGB pada pasien karsinoma payudara di RSUP DR Hasan Sadikin Bandung. Rumus perhitungan yang digunakan dalam analisis ini adalah dengan uji *chi square* (χ^2) dan dilanjutkan dengan koefisien kontingensi untuk mengetahui kekuatan hubungan antara dua variabel. Hal ini dikarenakan skala data yang digunakan pada setiap variable merupakan skala kategorik, jika syarat *chi square* tidak terpenuhi maka analisis akan menggunakan uji *fisher exact*. Data dianalisis menggunakan program IBM SPSS versi 26.0, analisis data hasil penelitian dengan taraf kepercayaan 95%, kemaknaan ditentukan berdasarkan nilai $p < 0,05$.

Tabel 3.2 Tabel Interpretasi Hasil Uji Korelasi (*Correlation Rate*)

Nilai	Interpretasi
$C = 0$	Tidak Memiliki Korelasi
$0 < C < 0.20$	Korelasi Rendah Sekali
$0.20 < C < 0.40$	Korelasi Rendah
$0.40 < C < 0.60$	Korelasi Sedang
$0.60 < C < 0.80$	Korelasi Tinggi
$0.80 < C < 1.00$	Korelasi Tinggi Sekali
$C = 1.00$	Korelasi Sempurna

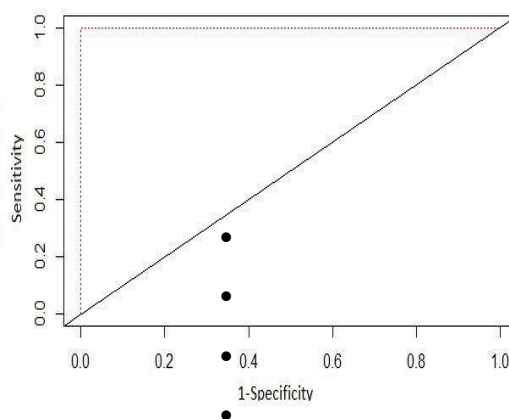
Variabel kandidat yang akan masuk kedalam analisis multivariabel adalah variabel yang mempunyai nilai $p < 0,25$. Analisis multivariabel yang digunakan adalah *multiple regression logistic*. *Multiple regression logistic* yang digunakan menggunakan model determinan. Pemodelan ini bertujuan memperoleh model yang terdiri dari beberapa variabel independen yang dianggap terbaik untuk memprediksi kejadian variabel dependen. Pada pemodelan ini semua variabel dianggap penting sehingga estimasi dapat dilakukan estimasi beberapa koefisien regresi logistik sekaligus.

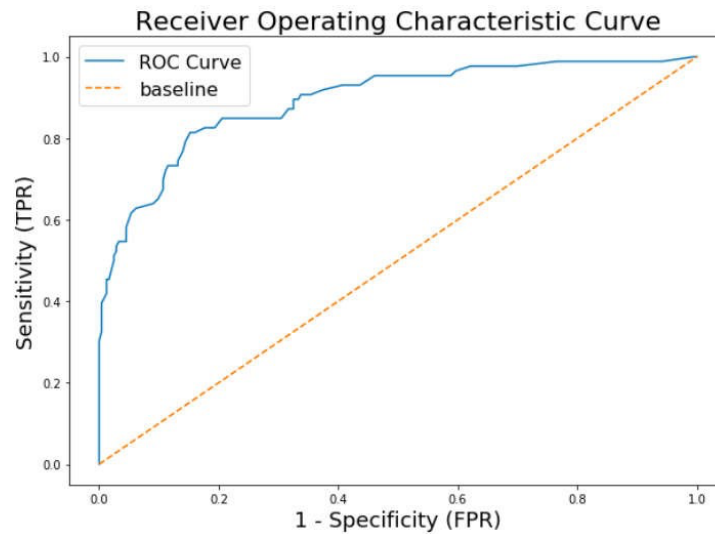
3.7.1 Pengujian Akurasi dengan Metode Analisis ROC (*Receiver Operating Characteristics*)

Analisis ROC (*Receiver Operating Characteristic*) adalah metode untuk menggambarkan, mengatur, dan mengklasifikasikan beberapa kategori yang ditentukan pada sebuah model statistik berdasarkan kinerjanya. Metode ini dikembangkan pada perang dunia kedua untuk menganalisis keakuratan dalam membedakan sinyal-sinyal yang terdeteksi oleh radar. Analisis ROC telah diperluas penggunaannya dalam menggambarkan dan menganalisa perilaku sistem diagnostik. Analisis ROC juga digunakan dalam analisis pengambilan keputusan dengan menampilkan kurva ROC untuk pengujian diagnostik pada bidang medis.

3.7.2 Grafik dan Kurva ROC (*Receiver Operating Characteristics*)

Grafik ROC adalah grafik dua dimensi hubungan antara *True Positive Rate* (TPR) atau *Sensitivity* (sumbu Y) dengan *False Positive Rate* (FPR) atau *1-Specificity* (sumbu X). Beberapa hal penting yang perlu diperhatikan dalam grafik ROC adalah jika grafik menunjukkan titik kiri terbawah (0,0), maka mewakili nilai probabilitas yang tidak pernah menunjukkan kondisi positif, yang artinya klasifikasi tidak menghasilkan kondisi *false positive* dan *true positive*. Sebaliknya, grafik menunjukkan titik kanan atas (1,1) mewakili nilai probabilitas yang menunjukkan kondisi positif. Hubungan nilai TPR dan FPR saling terikat satu samalain, apabila terjadi peningkatan pada TPR maka FPR akan mengalami penurunan dan sebaliknya. Grafik ROC dapat menghasilkan sebuah garis diagonal dengan menentukan klasifikasi secara acak yang disebut *Random Performance*. Gambar 2.1 menampilkan garis diagonal pada grafik ROC dapat dibuat apabila nilai pada sumbu $y = x$. Ketika seluruh data klasifikasi mencakup TPR dan FPR, data tersebut dapat diplotkan ke dalam grafik ROC dan setiap titik yang mewakili data dari klasifikasi dapat dihubungkan sehingga menjadi sebuah kurva ROC. Kurva inilah yang menunjukkan tingkat probabilitas atau keakuratan dari model. Gambar 2.2 menampilkan contoh bentuk kurva ROC pada dua model yang dievaluasi. Nilai keakuratan dikatakan *Perfect Classification*, apabila kurva mendekati titik kiri atas (0,1).

Gambar 3.1 Grafik ROC untuk *Random Performance*



Gambar 2.2 Kurva ROC

3.7.3 Area Under Curve (AUC)

Area yang berada dibawah kurva merupakan wilayah yang menunjukkan tingkat keakuratan dari model prediksi dan dihitung dengan metode perhitungan yang disebut *Area Under Curve* (AUC). AUC merupakan daerah berbentuk persegi yang nilainya selalu berada diantara 0 dan 1. *Random Performance* menghasilkan nilai AUC sebesar 0.5 dikarenakan kurva yang didapatkan berupa garis diagonal antara titik (0,0) dengan titik (1,1). Jika AUC yang dihasilkan < 0.5 , maka model statistik yang dievaluasi memiliki tingkat keakuratanyang sangat rendah dan mengindikasikan bahwa model tersebut sangat buruk jika digunakan. Gambar 2.3 menampilkan kurva A, B dan C dengan nilai AUC yang berbeda. Kurva A menghasilkan AUC = 1, kurva B dengan AUC = 0.85 dan kurva C yang merupakan *Random Performance* dengan AUC = 0.5. Berdasarkan hal tersebut, Yasilnacar (2005) melakukan penyajian terhadap penilaian AUC untuk mengkatégorikan model prediksi yang dihasilkan seperti pada Tabel 2.2.

Tabel 3.2 Klasifikasi Nilai AUC

Nilai AUC	Keterangan
$>0,9 - 1$	Luar biasa
$>0,8 - 0,9$	Sangat baik
$>0,7 - 0,8$	Baik
$>0,6 - 0,7$	Cukup baik
$0,5 - 0,6$	Tidak baik

HASIL DAN PEMBAHASAN (10 PT)

Pada bab ini akan dilakukan proses perhitungan dan analisis statistik sesuai dengan tujuan penelitian berdasarkan data-data yang telah diperoleh selama masa penelitian berlangsung. Analisis yang digunakan dalam penelitian ini terdiri dari analisis univariat (deskriptif) kemudian dilanjutkan dengan analisis bivariat untuk mengetahui korelasi rasio neutrofil limfosit dengan kejadian metastasis KGB pada pasien karsinoma payudara stadium awal di RSUP DR Hasan Sadikin Bandung. Jumlah pasien yang memiliki data lengkap yang menjadi sampel dalam penelitian ini adalah sebanyak 52 orang.

4.1.1 Gambaran Usia Terhadap Kejadian Metastasis KGB Pasien Karsinoma Payudara Stadium Awal

Berikut merupakan hasil rekapitulasi usia pasien berdasarkan kejadian metastasis KGB pasien karsinoma payudara stadium awal.

Tabel 4.1 Usia Pasien terhadap Kejadian Metastasis KGB

Usia	Metastasis	
	KGB (+)	KGB (-)
Mean±SD	44.7±8.2	47.8±6.9
Median (Min - Max)	45 (27 - 61)	49 (34 - 58)

Sumber: Data Penelitian, 2024

Berdasarkan hasil rekapitulasi pada Tabel 4.1 dapat dilihat bahwa rata-rata usia pada pasien metastasis KGB positif yaitu 44,7 tahun dengan rentang paling muda 27 tahun dan paling tua usia 61 tahun. Sedangkan rata-rata usia pada pasien metastasis KGB negatif yaitu 47,8 tahun dengan rentang paling muda 34 tahun dan paling tua 58 tahun.

4.1.2 Gambaran Ukuran Tumor Terhadap Kejadian Metastasis KGB Pasien Karsinoma Payudara Stadium Awal

Berikut merupakan hasil rekapitulasi ukuran tumor pasien berdasarkan kejadian metastasis KGB pasien karsinoma payudara stadium awal.

Tabel 4.2 Ukuran Tumor Pasien terhadap Kejadian Metastasis KGB

Ukuran Tumor	Metastasis	
	KGB (+)	KGB (-)
Mean±SD (mm)	37.8±11.6	27.9±10.1
Median (Min - Max)	33 (24 - 60)	30 (10 - 55)

Sumber: Data Penelitian, 2024

Berdasarkan hasil rekapitulasi pada Tabel 4.2 dapat dilihat bahwa rata-rata ukuran tumor pada pasien metastasis KGB positif sebesar 37,8 mm dengan rentang paling kecil 24 mm dan paling besar 60 mm. Sedangkan rata-rata ukuran tumor pada pasien metastasis KGB negatif yaitu 27,9 mm dengan rentang paling kecil 10 mm dan paling besar 55 mm.

4.1.3 Gambaran Stadium Kanker Terhadap Kejadian Metastasis KGB Pasien Karsinoma Payudara Stadium Awal

Berikut merupakan hasil rekapitulasi stadium kanker pasien berdasarkan kejadian metastasis KGB pasien karsinoma payudara stadium awal.

Tabel 4.3 Stadium Kanker Pasien terhadap Kejadian Metastasis KGB

Stadium	Metastasis			
	KGB (+)		KGB (-)	
	n	%	n	%
I	0	0.0	5	19.2
II	26	100.0	21	80.8

Sumber: Data Penelitian, 2024

Pada Tabel 4.6 dapat dilihat bahwa dari 26 pasien metastasis KGB positif, seluruhnya masuk dalam stadium lanjut. Kemudian dari 26 pasien metastasis KGB negatif, sebanyak 5 orang (19,2%) berada pada stadium I dan sebanyak 21 orang (80,8%) berada pada stadium II.

4.1.4 Gambaran Grading Histopatologi Terhadap Kejadian Metastasis KGB Pasien Karsinoma Payudara Stadium Awal

Berikut merupakan hasil rekapitulasi grading histopatologi pasien berdasarkan kejadian metastasis KGB pasien karsinoma payudara stadium awal.

Tabel 4.4 Grading Histopatologi Pasien terhadap Kejadian Metastasis KGB

Grading Histopatologi	Metastasis			
	KGB (+)		KGB (-)	
	n	%	n	%
1	0	0.0	0	0.0
2	9	34.6	5	19.2
3	17	65.4	21	80.8

Sumber: Data Penelitian, 2024

Berdasarkan Tabel 4.4 dapat dilihat bahwa dari 26 pasien metastasis KGB positif, sebanyak 9 orang (34,6%) berada pada kategori grade 2 dan sebanyak 17 orang (65,4%) berada pada kategori grade 3. Kemudian dari 26 pasien metastasis KGB negatif, 5 orang (19,2%) berada pada kategori grade 2 dan sebanyak 21 orang (80,8%) berada pada kategori grade 3.

4.1.5 Gambaran Invasi Limfovaskular Terhadap Kejadian Metastasis KGB Pasien Karsinoma Payudara Stadium Awal

Berikut merupakan hasil rekapitulasi invasi limfovaskular pasien berdasarkan kejadian metastasis KGB pasien karsinoma payudara stadium awal.

Tabel 4.5 Invasi Limfovaskular Pasien terhadap Kejadian Metastasis KGB

Invasi Limfovaskular	Metastasis			
	KGB (+)		KGB (-)	
	n	%	n	%
Positif	16	61.5	4	15.4
Negatif	10	38.5	22	84.6

Sumber: Data Penelitian, 2024

Pada Tabel 4.6 dapat dilihat bahwa dari 26 pasien metastasis KGB positif, sebanyak 16 orang (61,5%) berada pada kategori positif dan sebanyak 10 orang (38,5%) berada pada kategori negatif. Kemudian dari 26 pasien metastasis KGB negatif, sebanyak 4 orang (15,4%) berada pada kategori positif dan sebanyak 22 orang (84,6%) berada pada kategori negatif.

4.1.6 Gambaran Sub Type Terhadap Kejadian Metastasis KGB Pasien Karsinoma Payudara

Berikut merupakan hasil rekapitulasi sub type pasien berdasarkan kejadian metastasis KGB pasien karsinoma payudara.

Tabel 4.6 Sub Type Pasien terhadap Kejadian Metastasis KGB

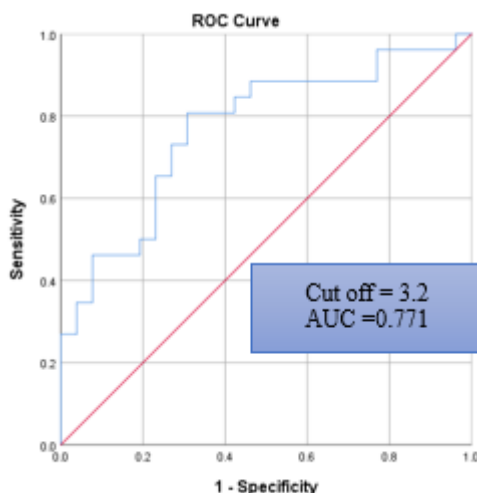
Sub Type	Metastasis			
	KGB (+)		KGB (-)	
	n	%	n	%
Her2 Type	0	0.0	12	46.2
Luminal A	0	0.0	3	11.5
Luminal B Her 2 Negatif	3	11.5	7	26.9
Luminal B Her2 Positif	16	61.5	3	11.5
Triple Negative	7	26.9	1	3.8

Sumber: Data Penelitian, 2024

Berdasarkan Tabel 4.6 dapat dilihat bahwa dari 26 pasien metastasis KGB positif, mayoritas memiliki sub type luminal B Her positif sebanyak 16 orang atau sekitar 61,5%. Kemudian dari 26 pasien metastasis KGB negatif, mayoritas memiliki sub type Her2 sebanyak 12 orang atau sekitar 46,2%.

4.1.7 Gambaran Nilai Rasio Neutrofil Limfosit Terhadap Kejadian Metastasis KGB Pasien Karsinoma Payudara

Untuk menentukan rasio neutrofil limfosit (NLR) termasuk dalam kategori normal atau meningkat, diperlukan cut off (titik kritis). Nilai cut off berdasarkan hasil perhitungan menggunakan kurva AUC diperoleh hasil sebagai berikut.



Gambar 4.1 Cut Off Nilai Rasio Neutrofil Limfosit

Sumber: Data Penelitian, 2024

Berdasarkan hasil perhitungan pada kurva AUC dapat dilihat bahwa nilai cut off untuk rasio NLR adalah sebesar 3,2 dan nilai koefisien AUC (*area under curve*) sebesar 0,771 dimana nilai ini berada pada kategori baik ($>0,7 - 0,8$). Dengan demikian maka, dapat dibuat gambaran rasio NLR berdasarkan cut off yang telah ditentukan berdasarkan kejadian metastasis KGB pasien karsinoma payudara.

Tabel 4.7 Nilai Rasio Neutrofil Limfosit terhadap Kejadian Metastasis KGB

NLR	Metastasis			
	KGB (+) n=26		KGB (-) n=26	
	n	%	n	%
Normal (n=26)	7	26.7	19	73.1
Meningkat (n=26)	19	73.1	7	26.9

Sumber: Data Penelitian, 2024

Pada Tabel 4.7 dapat dilihat bahwa dari 26 pasien metastasis KGB positif, sebanyak 7 orang (26,7%) berada pada kategori normal dan sebanyak 19 orang (73,1%) berada pada kategori meningkat. Kemudian dari 26 pasien metastasis KGB negatif, sebanyak 19 orang (73,1%) berada pada kategori normal dan sebanyak 7 orang (26,9%) berada pada kategori meningkat.

4.1.8 Uji Hipotesis

Pengujian hipotesis dimaksudkan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan yang signifikan antara nilai rasio neutrofil limfosit (NLR) dan variabel lainnya dengan metastasis KGB pasien karsinoma payudara. Untuk itu digunakan analisis chi square (χ^2) karena skala pada data penelitian merupakan skala kategorikal. Tabel 4.7 merupakan hasil rekapitulasi pengujian statistik menggunakan uji chi square dengan bantuan program IBM SPSS versi 26,0 pada tingkat kepercayaan 95%.

Tabel 4.8 Analisis Hubungan Nilai Rasio Neutrofil Limfosit dan Variabel Lainnya Dengan Metastasis KGB Pasien Karsinoma Payudara

Variabel	KGB (+)		KGB (-)		p Value	OR (CI95%)	CC
	n	%	n	%			
NLR	7	26.7	19	73.1	0.001	2.71 (1.38 - 5.33)	0.419
Normal	19	73.1	7	26.9			
Meningkat							
Stadium	0	0.0	5	19.2	0.019	2.24 (1.63 - 3.08)	0.31
Awal	26	100.0	21	80.8			
Lanjut							
Invasi Linfovaskular	16	61.5	4	15.4	0.001	8.80 (2.34 - 33.15)	0.429
Positif	10	38.5	22	84.6			

Variabel	KGB (+)		KGB (-)		p Value	OR (CI95%)	CC
	n	%	n	%			
Negatif	7	26.7	19	73.1	0.001	2.71 (1.38 - 5.33)	0.419
Grading Histopatologi							
1	0	0.0	0	0.0	0.001	3.59 (2.04 - 4.01)	0.642
2	9	34.6	9	34.6			
3	17	65.4	17	65.4			
Sub Type							
Her2 Type	0	0.0	12	46.2	0.001	0.127 (0.039 - 0.410)	0.605
Luminal A	0	0.0	3	11.5			
Luminal B Her 2 Negatif	3	11.5	7	26.9			
Luminal B Her2 Positif	16	61.5	3	11.5			
Triple Negative	7	26.9	1	3.8			

Sumber: Data Penelitian, 2024

Pengujian Hipotesis Statistik

H₀ : $r = 0$ Tidak ada hubungan signifikan rasio neutrofil limfosit dengan metastasis KGB pada pasien karsinoma payudara.

H₁ : $r \neq 0$ Terdapat hubungan signifikan rasio neutrofil limfosit dengan metastasis KGB pada pasien karsinoma payudara.

Kriteria uji: Tolak H₀ dan terima H₁ jika nilai probabilitas (*p-value*) lebih kecil dari 0,05 ($p < 0,05$) dan sebaliknya.

Berdasarkan Tabel 4.8 dapat dilihat bahwa rasio neutrofil limfosit (NLR) memiliki hubungan yang signifikan dengan metastasis KGB pada pasien karsinoma payudara. Hal ini terlihat dari nilai *p-value* sebesar 0,001 dimana nilai ini lebih kecil dari 0,05. Kemudian nilai koefisien kontingensi menunjukkan angka sebesar 0,419 dan nilai ini berada pada rentang kategori korelasi yang sedang (cukup kuat). Nilai NLR pada metastasis KGB positif memiliki persentase yang meningkat lebih tinggi dibandingkan pada metastasis KGB negatif. Dengan demikian maka hipotesis penelitian diterima.

Stadium kanker memiliki hubungan yang signifikan dengan metastasis KGB pada pasien karsinoma payudara. Hal ini terlihat dari nilai *p-value* sebesar 0,019 dimana nilai ini lebih kecil dari 0,05. Kemudian nilai koefisien kontingensi menunjukkan angka sebesar 0,310 dan nilai ini berada pada rentang kategori korelasi yang rendah.

Invasi limfovaskular memiliki hubungan yang signifikan dengan metastasis KGB pada pasien karsinoma payudara. Hal ini terlihat dari nilai *p-value* sebesar 0,001 dimana nilai ini lebih kecil dari 0,05. Kemudian nilai koefisien kontingensi menunjukkan angka sebesar 0,429 dan nilai ini berada pada rentang kategori korelasi yang sedang (cukup kuat).

Grading histopatologi memiliki hubungan yang signifikan dengan metastasis KGB pada pasien karsinoma payudara. Hal ini terlihat dari nilai *p-value* sebesar 0,001 dimana nilai ini lebih kecil dari 0,05. Kemudian nilai koefisien kontingensi menunjukkan angka sebesar 0,642 dan nilai ini berada pada rentang kategori korelasi yang cukup kuat. Kemudian sub type memiliki hubungan yang signifikan dengan metastasis KGB pada pasien karsinoma payudara. Hal ini terlihat dari nilai *p-value* sebesar 0,001 dimana nilai ini lebih kecil dari 0,05. Kemudian nilai koefisien kontingensi menunjukkan angka sebesar 0,605 dan nilai ini berada pada rentang kategori korelasi yang cukup kuat.

Pembahasan

Karsinoma payudara merupakan kanker yang paling sering ditemukan pada wanita di dunia dengan angka 2.26 juta kasus baru di tahun 2020. Selain sering ditemukan, karsinoma payudara merupakan kanker penyebab kematian tertinggi pada wanita. Angka kematian akibat karsinoma payudara di dunia yaitu sebesar 684.996 kematian. Negara berkembang seperti di Asia dan Afrika menyumbang 63% kasus kematian di seluruh dunia. Pada tahun 2020, angka *mortality-to-incidence ratio* (MIR) sebagai indikator *survival rate* selama 5 tahun adalah 0.30 secara global. Pada negara berkembang dengan angka pendapatan rendah-menengah, insidensi karsinoma payudara meningkat akibat perubahan gaya hidup modern (menunda kehamilan, tidak menyusui, menarche di usia muda, kurangnya aktivitas fisik, dan diet yang buruk).¹⁷

Faktor yang meningkatkan risiko terjadinya karsinoma payudara dibagi menjadi faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor yang dapat dimodifikasi. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi antara lain jenis kelamin perempuan, usia tua, riwayat keluarga dengan kanker payudara, mutase genetic, ras/etnik, riwayat reproduksi, densitas jaringan payudara, riwayat tumor dan keganasan, dan riwayat pengobatan radiasi.

Korelasi Rasio Neutrofil Limfosit Dengan Tingkat Kejadian Metastasis KGB Pada Pasien Karsinoma Payudara Stadium Awal

Sedangkan, faktor yang dapat dimodifikasi antara lain obat yang dikonsumsi, kurangnya aktivitas fisik, BMI, konsumsi alkohol, kebiasaan merokok, kurangnya suplementasi vitamin, paparan sinar artificial, konsumsi makanan instan, dan paparan terhadap bahan kimia.¹⁷

Sekitar 80% pasien dengan karsinoma payudara merupakan individu berusia >50 tahun. Penelitian yang dilakukan oleh Xiao (2023) menyatakan bahwa terdapat tiga puncak insiden karsinoma payudara metastasis yaitu muda (<40 tahun), perimenopausal period (sekitar 55 tahun) dan usia lanjut (>80 tahun). Faktor yang menyebabkan hal ini adalah proporsi sub tipe molecular agresif yang lebih tinggi (TNBC dan sub tipe HER-2 positif) pada pasien usia muda, perubahan kadar hormon dan homeostasis pada periode perimenopause, dan penurunan pertahanan imun pada usia lanjut.³⁹ Menurut WHO, fase perimenopause terjadi di rentang usia 45 hingga 55 tahun.³⁹ Hal ini sejalan dengan penelitian ini, yaitu usia rata-rata pasien karsinoma payudara dengan metastasis KGB sebesar 44.7 ± 8.2 tahun dengan rentang usia pasien 27 – 61 tahun.

Faktor ukuran tumor memiliki korelasi positif terhadap kemungkinan metastasis. Penelitian yang dilakukan oleh Sopik (2018) menyatakan bahwa terdapat korelasi yang jelas antara ukuran tumor dengan kemungkinan metastasis pada ukuran tumor 7 – 60 mm. Untuk tumor di bawah 10 mm, tingkat positif kelenjar getah bening dan kematian akibat kanker payudara relatif konstan, meskipun volume tumor berkisar 700 kali lipat. Untuk tumor besar (di atas 60–90 mm), tingkat positif kelenjar getah bening dan kematian akibat kanker payudara juga relatif konstan (sekitar 75% untuk metastasis kelenjar getah bening dan 60% untuk kematian akibat kanker payudara).⁴⁰ Penelitian oleh Michaelson (2002) menyatakan bahwa adanya korelasi antara ukuran tumor dan kematian yang dapat dilihat dengan jelas melalui persamaan sederhana yang konsisten dengan kematian akibat karsinoma payudara sebagai akibat dari peristiwa penyebaran sel yang terjadi dengan probabilitas yang kecil namun dapat ditentukan. Hal ini sejalan dengan penelitian ini, yaitu ukuran rata-rata tumor pasien dengan metastasis KGB (37.8 ± 11.6) lebih besar dibandingkan pasien hasil metastasis KGB negatif (27.9 ± 10.1). Ukuran tumor pasien dengan karsinoma payudara yang bermetastasis KGB yaitu sekitar 24 – 60 sedangkan dengan metastasis negatif memiliki rentang 10 – 55.⁴¹

Grading histologis terbukti berhubungan dengan survival kanker payudara dan bebas penyakit, serta dalam subkelompok spesifik tumor kecil (T1a, T1b, T1c) dan tumor kelenjar getah bening-negatif dan positif kelenjar getah bening. Selain itu, peran prognostik dari *grading* histologis pada subkelompok tertentu, yang manfaat kemoterapi adjuvannya masih belum pasti, seperti pasien dengan metastasis kelenjar getah bening volume rendah, atau pasien dengan kanker payudara ER-positif/kelenjar getah bening-negatif, juga telah diteliti. *Grading* histologis merupakan faktor prognostik yang penting dan berjangka panjang pada seluruh sub tipe kanker payudara, sama pentingnya dengan status kelenjar getah bening, ukuran tumor, dan memiliki pengaruh prognostik spesifik pada subkelompok yang berbeda, maka *grading* histologis tidak boleh untuk dihilangkan dari kriteria penilaian dan pengambilan keputusan klinis. *Grading* histologis saat ini banyak dimasukkan dalam pedoman klinis kanker payudara seperti ASCO, NCCN, ESMO, UK NICE berdasarkan PREDICT, dan St. Panel.⁴⁸ Pada penelitian ini, *grading* histologis memiliki hubungan yang tidak signifikan dengan metastasis KGB pada pasien karsinoma payudara. Dapat dilihat bahwa dari 26 pasien metastasis KGB positif, sebanyak 6 orang (23,1%) berada pada kategori grade 1, sebanyak 12 orang (46,2%) berada pada kategori grade 2 dan sebanyak 8 orang (30,8%) berada pada kategori grade 3. Kemudian dari 26 pasien metastasis KGB negatif, sebanyak 3 orang (11,5%) berada pada kategori grade 1, sebanyak 10 orang (38,5%) berada pada kategori grade 2 dan sebanyak 13 orang (50%) berada pada kategori grade 3.

Invasi limfovaskular (LVI) ditandai dengan adanya emboli tumor dalam ruang yang dilapisi endotel (pembuluh limfatik atau kapiler darah) tanpa mendasari otot polos dan serat elastis. Penelitian yang dilakukan oleh Nishimura et al (2018) menyatakan bahwa LVI memiliki hubungan dengan status perimenopause, ukuran tumor yang lebih besar, pembesaran kelenjar getah bening, dan karakteristik keganasan. Penemuan yang ada pada penelitian ini menandakan adanya karakteristik keganasan pada karsinoma payudara yang bermetastasis. Dalam hasil penelitian ini, dinyatakan juga bahwa LVI merupakan faktor yang mempengaruhi prognosis dan *outcome* pasien.⁴² Menurut penelitian yang dilakukan oleh Kuhn (2023), terdapat bukti kuat yang menunjukkan bahwa LVI pada karsinoma payudara berkaitan dengan karakteristik klinikopatologis yang lebih agresif, seperti ukuran tumor yang lebih besar, tingkat histologis yang lebih tinggi, *staging* T yang lebih tinggi, dan metastasis kelenjar getah bening aksila. LVI merupakan faktor prognostic negatif independent yang terkait dengan kekambuhan local dan *distant* metastasis serta DFS dan OS yang lebih buruk, bahkan pada pasien dengan kelenjar getah bening aktif.⁴³ Pernyataan penelitian-penelitian tersebut sejalan dengan penelitian yang dilakukan saat ini yaitu dari sebanyak 26 pasien metastasis KGB positif, sebanyak 16 orang (61,5%) berada pada kategori positif dan sebanyak 10 orang (38,5%) berada pada kategori negatif. Sedangkan, dari 26 pasien metastasis KGB negatif, sebanyak 4 orang (15,4%) berada pada kategori positif dan sebanyak 22 orang (84,6%) berada pada kategori negatif.

Dampak prognostik rasio netrofil-limfosit (NLR) pada kanker payudara metastatik telah diteliti menggunakan kohort kanker payudara campuran dengan metastatik tanpa mempertimbangkan faktor prognostik lain yang relevan. Penelitian yang dilakukan oleh Rubio et al (2019) menyatakan bahwa rasio

neutrofil-limfosit meningkat pada pasien metastasis dan angka NLR yang lebih tinggi dapat ditemukan pada pasien Kaukasia dengan prognosis yang lebih buruk.⁴⁴ Penelitian tersebut sejalan dengan penelitian ini yaitu nilai NLR pada metastasis KGB positif memiliki persentase yang meningkat lebih tinggi (80.8%) dibandingkan pada metastasis KGB negatif (30.4%). Walaupun angka NLR meningkat, NLR tidak bisa menjadi faktor independen untuk menilai angka *survival* pada metastasis karsinoma payudara tanpa menilai faktor lain. Namun, penelitian yang dilakukan oleh Kim et al (2020) menyatakan bahwa tingginya angka NLR dan PLR memiliki hubungan yang signifikan terhadap prognosis pada kanker payudara dengan metastasis.²⁸

Berdasarkan hasil perhitungan pada kurva AUC dapat dilihat bahwa nilai cut off untuk rasio NLR di penelitian ini adalah sebesar 3,2 dan nilai koefisien AUC (area under curve) sebesar 0,771. Sebuah penelitian oleh Ibrahim et al (2019), juga menyebutkan cut-off point NLR sebesar 2.6 mempunyai sensitivitas 62%, spesifisitas 83.6% dalam memprediksi metastasis pada pasien kanker payudara. Perbedaan dalam penelitian ini mungkin disebabkan oleh jumlah sampel pada penelitian ini yang lebih banyak sejumlah 178 orang, Untuk grading histopatologis di penelitian Ibrahim et al. juga mayoritas pada grade 2 (n=92, 51.7%), dibanding pada penelitian yang mayoritas pada grading 3 (n=17, 65.5). Penelitian juga dilakukan di negara Turki, yang kemungkinan perbedaan gen dari ras yang berbeda.³⁰

Penelitian yang dilakukan oleh Yang (2021)³⁸ menyatakan bahwa *cut-off* NLR sebesar 2.84 pada pasien dengan kanker payudara yang bermetastasis ke kelenjar getah bening. Sampel pada penelitian Yang et al. juga mempunyai sampel yang lebih besar sebanyak 154 pasien dengan seluruh sampel mempunyai grading tumor di T1. Dibandingkan dengan penelitian ini, ada sedikit perbedaan antara *cut-off point*, yang mungkin disebabkan oleh perbedaan faktor non-modifiable sampel seperti genetik, dan ras. Selain itu juga ada perbedaan gaya hidup, jumlah sampel yang digunakan serta usia sampel juga bisa menjadi pengaruh terhadap perbedaan hasil ini.

Sub type kanker payudara ditemukan berhubungan signifikan terhadap kejadian metastasis KGB. Pada penelitian ini mayoritas pasien dengan metastasis KGB positif memiliki sub type luminal B Her Positif. Hasil temuan ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan Yersal et al.¹⁴ yang menjelaskan bahwa luminal B merupakan sub type intrinsic yang memiliki angka penyebaran ke KGB yang lebih tinggi, sedangkan hanya 29% dari seluruh tumor luminal A yang memiliki kejadian tinggi pada penyebaran KGB. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyimpulkan bahwa metastasis KGB jarang terjadi pada sub type triple negatif bila dibandingkan dengan Luminal B.¹⁴

Dari penelitian ini, penulis dapat melihat korelasi antara angka NLR dengan kejadian metastasis, dan hubungan antara subtype kanker payudara dengan kejadian metastasis. Berdasarkan teori yang ada bahwa subtype khususnya tipe Triple Negatif mempunyai sifat imunogenik yang lebih tinggi dibanding subtype lain, sehingga diharapkan ada penelitian selanjutnya yang mempelajari korelasi subtype kanker payudara triple negatif dengan peningkatan NLR.

KESIMPULAN

Mengacu pada hasil penelitian dan pembahasan yang telah dilakukan pada bab sebelumnya, maka dapat disimpulkan bahwa rasio neutrofil limfosit (NLR) memiliki korelasi yang signifikan dengan tingkat kejadian metastasis KGB pada pasien karsinoma payudara stadium awal di RSUP DR Hasan Sadikin Bandung. Rasio neutrofil limfosit (NLR) pada metastasis KGB positif cenderung mengalami peningkatan yang signifikan dibandingkan dengan rasio neutrofil limfosit (NLR) pada metastasis KGB negatif.

Diperlukan penelitian lanjutan untuk mengumpulkan sampel yang lebih banyak dan waktu yang lebih lama agar didapatkan hasil lebih akurat serta diperlukan juga penelitian lanjutan yang mempelajari korelasi peningkatan NLR dengan tingkat kejadian metastasis kelenjar getah bening pada subtype kanker payudara triple negatif.

REFERENSI

1. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *International journal of biological sciences*. 2017;13(11):1387.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
3. Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *Jama*. 2019;321(3):288-300.
4. Sander MA. Profil penderita kanker payudara stadium lanjut baik lokal maupun metastasis jauh di RSUP hasan sadikin bandung. *Farmasains: Jurnal Farmasi dan Ilmu Kesehatan*. 2011;1(2).
5. Prayoga AA. *Manajemen Kanker Payudara Komprehensif*. Airlangga University Press; 2019.
6. Bindea G, Mlecnik B, Fridman W-H, Pagès F, Galon J. Natural immunity to cancer in humans. *Current opinion in immunology*. 2010;22(2):215-22.

7. Galon J, Dieu-Nosjean M, Tartour E, Sautes-Fridman C, Fridman W. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored. *Oncogene*. 2010;29(8):1093-102.
8. Yin X, Wu L, Yang H, Yang H. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in patients with ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019;98(45).
9. Ethier J-L, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research*. 2017;19:1-13.
10. Sjamsuhidajat R, De Jong W. *Buku-ajar ilmu bedah*. 2005.
11. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice*: Elsevier Health Sciences; 2016.
12. Brunicaudi F, Andersen D, Billiar T, Dunn D, Hunter J, Matthews J, et al. *Schwartz's principles of surgery*, 10e: McGraw-hill; 2014.
13. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2013;88(1):218-30.
14. Yersal O, Barutca S. Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World journal of clinical oncology*. 2014;5(3):412.
15. Derakhshan F, Reis-Filho JS. Pathogenesis of triple-negative breast cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2022;17:181-204.
16. Liu Z, Li M, Jiang Z, Wang X. A comprehensive immunologic portrait of triple-negative breast cancer. *Translational oncology*. 2018;11(2):311-29.
17. Manuaba I. *Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara Peraboi 2010*. Panduan Penatalaksanaan Kanker Solid: Sagung Seto. 2010:17-50.
18. Alečković M, McAllister SS, Polyak K. Metastasis as a systemic disease: molecular insights and clinical implications. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2019;1872(1):89-102.
19. Nagtegaal ID, Quirke P, Schmoll H-J. Has the new TNM classification for colorectal cancer improved care? *Nature reviews Clinical oncology*. 2012;9(2):119-23.
20. Diana D. Tumor-infiltrating lymphocytes and their role in breast carcinoma. *Majalah Patologi Indonesia*. 2020;29(1):30-40.
21. Galon J, Pagès F, Marincola FM, Thurin M, Trinchieri G, Fox BA, et al. The immune score as a new possible approach for the classification of cancer. *Springer*; 2012. p. 1-4.
22. Carvalho MI, Pires I, Prada J, Queiroga FL. A role for T-lymphocytes in human breast cancer and in canine mammary tumors. *BioMed Research International*. 2014;2014.
23. Masucci MT, Minopoli M, Carriero MV. Tumor associated neutrophils. Their role in tumorigenesis, metastasis, prognosis and therapy. *Frontiers in oncology*. 2019;9:1146.
24. Faria SS, Fernandes Jr PC, Silva MJB, Lima VC, Fontes W, Freitas-Junior R, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio: a narrative review. *ecancermedicalsecience*. 2016;10.
25. Howard R, Kanetsky PA, Egan KM. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer. *Scientific reports*. 2019;9(1):19673.
26. Bowen RC, Little NAB, Harmer JR, Ma J, Mirabelli LG, Roller KD, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as prognostic indicator in gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(19):32171.
27. Chae S, Kang K, Kim H, Kang E, Park S, Kim J, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts response to chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Current oncology*. 2018;25(2):113-9.
28. Kim J-Y, Jung EJ, Kim J-M, Lee HS, Kwag S-J, Park J-H, et al. Dynamic changes of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio predicts breast cancer prognosis. *BMC cancer*. 2020;20(1):1-8.
29. Hua X, Duan F, Zhai W, Song C, Jiang C, Wang L, et al. A novel inflammatory-nutritional prognostic scoring system for patients with early-stage breast cancer. *Journal of Inflammation Research*. 2022:381-94.
30. Ibrahim A, Serkan YF, Tuba A, Erol B, Lütfi P. Can neutrophil to lymphocyte ratio be a predictor tool for the non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer. *Chirurgia (Bucur)*. 2019;114(1):83-8.
31. Philip A, Jose M, Jose WM, Vijaykumar D, Pavithran K. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts lymph node metastasis in triple-negative breast cancer. *Indian Journal of Cancer*. 2022;59(4):469-73.
32. Laohawiriyakamol S, Mahattanobon S, Laohawiriyakamol S, Puttawibul P. The pre-treatment neutrophil-lymphocyte ratio: A useful tool in predicting non-sentinel lymph node metastasis in breast cancer cases. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*. 2017;18(2):557.

33. Eroglu A, Akbulut S. The role of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in the diagnosis of breast cancer: predicting lymph node metastasis. *World Journal of Oncology*. 2013;4(6):262.
34. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(7):3636.
35. Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Scientific reports*. 2021;11(1):464.
36. Riché F, Gayat E, Barthélémy R, Le Dorze M, Matéo J, Payen D. Reversal of neutrophil-to-lymphocyte count ratio in early versus late death from septic shock. *Critical Care*. 2015;19:1-10.
37. Gurol G, Ciftci IH, Terzi HA, Atasoy AR, Ozbek A, Koroglu M. Are there standardized cutoff values for neutrophil-lymphocyte ratios in bacteremia or sepsis? *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2015;25(4):521-5.
38. Yang L, Wang H, Ma J, Hao J, Zhang C, Ma Q, et al. Association between the platelet to lymphocyte ratio, neutrophil to lymphocyte ratio and axillary lymph node metastasis in cT1N0 breast cancer patients. *American Journal of Translational Research*. 2021;13(3):1854.
39. Hao Y, Xiao J, Fu P, Yan L, Zhao X, Wu X, et al. Increases in BMI contribute to worsening inflammatory biomarkers related to breast cancer risk in women: a longitudinal study. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2023;202(1):117-27.
40. Monticciolo DL, Newell MS, Moy L, Niell B, Monsees B, Sickles EA. Breast cancer screening in women at higher-than-average risk: recommendations from the ACR. *Journal of the American College of Radiology*. 2018;15(3):408-14.
41. Michaelson JS, Silverstein M, Wyatt J, Weber G, Moore R, Halpern E, et al. Predicting the survival of patients with breast carcinoma using tumor size. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2002;95(4):713-23.
42. Nishimura R, Murata Y, Mori K, Yamashiro K, Kuraoka K, Ichihara S, et al. Evaluation of the HER2 and hormone receptor status in metastatic breast cancer using cell blocks: a multi-institutional study. *Acta Cytologica*. 2018;62(4):288-94.
43. Kuhn EP, Pirruccello J, Boothe JT, Li Z, Tosteson TD, Stahl JE, et al. Preventing metastatic recurrence in low-risk ER/PR+ breast cancer patients—a retrospective clinical study exploring the evolving challenge of persistence with adjuvant endocrine therapy. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2023;198(1):31-41.
44. Ivars Rubio A, Yufera JC, de la Morena P, Fernández Sánchez A, Navarro Manzano E, García Garre E, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in metastatic breast cancer is not an independent predictor of survival, but depends on other variables. *Scientific reports*. 2019;9(1):16979.