

Perbedaan Rasio Trombosit Limfosit Pre dan Post Terapi Kemoradiasi Kanker Serviks di Rumah Sakit Pusat Angkatan Laut dr. Ramelan Surabaya

Purwo Diva Nadib Marbentan¹, Ketut Edy Sudiarta^{2*}, Diah Purwaningsari³, Angela Puspita⁴

^{1,2,3,4}Universitas Hang Tuah, Surabaya Indonesia

ARTICLE INFO

Article history:

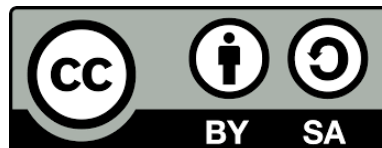
Received: January 29, 2024

Revised: January 9, 2025

Accepted: January 10, 2025

Available online: January 30, 2025

Keywords: cervical cancer, chemoradiation therapy, platelet lymphocyte ratio



This is an open access article under the [CC BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.

Copyright © 2025 by Author. Published by Medical Faculty and Health Sciences, Krida Wacana Christian University

ABSTRACT

Introduction: Cervical cancer is caused by persistent infection with HPV transmitted through sexual intercourse. Chemoradiation is often used in the treatment of cervical cancer because it can reduce recurrence and further cell growth and can increase survival. Increased Platelet Lymphocyte Ratio (RTL) can be used to track the progression of cervical cancer and the degree of differentiation of cancer cells. High RTL indicates a worse degree of cell differentiation and vice versa. **Purpose:** The aim of this study was to determine the difference in RTL in cervical cancer patients pre and post chemoradiation therapy. **Methods:** The research design is cross-sectional with total sampling. Data was taken from medical records of cervical cancer patients at the Department of Obstetrics and Gynaecology, RSPAL dr. Ramelan Surabaya in year 2000 - 2023. **Results:** The average RTL for cervical cancer patients before chemoradiation was 193.1293; and after chemoradiation 169.5459. The results of the Wilcoxon signed rank test showed a significant decrease ($p < 0.001$). This research proves that there is a significant difference in the Platelet Lymphocyte Ratio (RTL) of stage \geq IIB cervical cancer patients pre- and post-chemoradiation therapy. Statistical tests show significant results. **Conclusion:** Chemoradiation has been proven to significantly reduce RTL, and it can be concluded that giving chemoradiation to cervical cancer stage IIB and above provides good results.

1. Pendahuluan

Data World Health Organization (WHO) tahun 2020 menyatakan 604.127 angka kejadian kanker serviks dengan 341.830 kasus kematian, yang hampir 90 % terjadi di negara berkembang.¹ Data Global Cancer Observation (GLOBOCAN) mencatat bahwa kanker serviks menempati peringkat keempat setelah kanker payudara, kanker kolorektal, dan kanker paru-paru dengan insiden sekitar 13,3 per 100.000 wanita.² Keganasan serviks tahun 2020 tercatat 396.914 kasus dengan 234.511 kematian dan urutan terbanyak kedua dengan angka kejadian 36.633 kasus atau 9,2 % dari total angka kejadian kanker di Indonesia.³

Kanker serviks merupakan keganasan yang timbul dari sel epitel serviks, disebabkan oleh infeksi persisten Human Papillomavirus HPV tipe 16 dan 18 (High Risk onkogenik).^{4,5} HPV menginfeksi sel basal epitel serviks, sehingga menyebabkan lesi yang akhirnya berkembang menjadi kanker.⁶ Faktor yang menyebabkan perempuan mudah terpapar oleh HPV antara lain, infeksi HPV, kelainan imun, merokok, penggunaan kontrasepsi oral, multiparitas, status sosial ekonomi rendah, usia, dan riwayat berganti-ganti pasangan seksual.⁷⁻¹¹ Masa inkubasi memerlukan waktu yang cukup lama. Pada stadium awal tidak menimbulkan gejala sehingga sulit dideteksi, apabila sudah timbul gejala biasanya sudah masuk stadium lanjut.¹¹

Terdapat beberapa macam terapi untuk kanker serviks antara lain operasi, radiasi, kemoterapi, dan terapi kombinasi kemoradiasi.¹⁰ Kemoradiasi merupakan terapi kombinasi

*Corresponding author

E-mail addresses: drketutedy@gmail.com

dengan menggabungkan kemoterapi dan radiasi. Kemoradiasi dapat mengurangi kekambuhan dan perkembangan sel lebih jauh serta dapat meningkatkan angka kelangsungan hidup dan terbebas dari penyakit. Kanker serviks dengan terapi kemoradiasi memiliki tingkat kelangsungan hidup 5 tahun dengan presentase 66% dan bebas dari penyakit 58%.¹²

Complete Blood Count (CBC) merupakan penanda spesifik yang berpotensi menjadi biomarker hematologi dalam memprediksi perkembangan dari sel kanker. Nilai neutrofil, trombosit, dan limfosit yang tinggi merupakan penanda perkembangan kanker stadium lanjut yang ditandai dengan neutrofilia, trombositosis, dan limfositopenia.¹³ Trombosit sering digunakan sebagai penanda perkembangan penyakit kanker. Trombosit yang teraktivasi melepaskan sitokin untuk memfasilitasi pertumbuhan kanker dan angiogenesis. Trombosit berikatan dengan sel kanker yang bersirkulasi di aliran darah, sehingga melindungi sel kanker dari potensi serangan sel imun. Trombosit yang melekat pada sel endotel pembuluh darah memediasi perpindahan sel kanker dari aliran darah ke tempat metastasis. Sedangkan limfosit berfungsi sebagai anti kanker yang efektif untuk menghambat pertumbuhan kanker.¹⁴

Penelitian *Wang et al* (2017) menyatakan bahwa rasio trombosit limfosit (RTL) memiliki peran penting dalam pemeriksaan hematologi sebagai penanda inflamasi dan perkembangan kanker serviks. Perhitungan rasio trombosit limfosit (RTL) bertujuan untuk mengetahui tingkat stadium kanker serviks dan kelangsungan hidup berdasarkan kondisi trombositosis dan limfositopenia sebagai respon inflamasi.¹⁵ Peningkatan RTL menandakan semakin tinggi derajat diferensiasi sel ditandai dengan pembesaran ukuran tumor dan metastasis ke organ lain.¹³

Selama ini monitoring keberhasilan terapi dilakukan berdasarkan klinis dan radiologis untuk mengetahui keberadaan sel kanker dan mengukur massa tumor. Namun akhir-akhir ini pemeriksaan darah lengkap telah terbukti dapat memprediksi perkembangan kanker pada beberapa jenis kanker. Pemeriksaan darah lengkap tidak memerlukan biaya besar namun dapat digunakan untuk menilai keberhasilan terapi melalui perhitungan rasio trombosit limfosit. Maka dari itu, penelitian ini kami lakukan untuk mengetahui tingkat keberhasilan kemoradiasi pada kanker serviks stadium IIB keatas dengan membandingkan RTL sebelum dan sesudah kemoradiasi.

2. Metode

Penelitian ini adalah penelitian kuantitatif dan analitik observasional dengan metode *cross-sectional*, menggunakan data sekunder yang dikumpulkan dari catatan medis pasien pada Departemen Kebidanan dan Penyakit Kandungan RSPAL dr. Ramelan Surabaya. Sampel penelitian ialah seluruh pasien kanker serviks yang menjalani terapi kemoradiasi. Kriteria inklusi meliputi pasien kanker serviks yang dirawat di bagian Kebidanan dan Penyakit Kandungan RSPAL dr. Ramelan Surabaya tahun 2020 - 2023, yang terdiagnosis kanker stadium \geq IIB, mendapat terapi kemoradiasi, dan memiliki hasil pemeriksaan laboratorium hematologi lengkap untuk kebutuhan perhitungan RTL. Data laboratorium yang diambil adalah data laboratorium sebelum dan setelah kemoradiasi lengkap. Data diolah menggunakan perangkat lunak SPSS dan disajikan dalam bentuk tabel. Data diolah menggunakan perangkat lunak SPSS dengan uji analisis deskriptif, dilanjutkan dengan uji *kolmogorov-smirnov* untuk mengetahui distribusi data normal atau tidak. Hasil dinilai signifikan jika $p < 0,05$.

3. Hasil

Total pasien kanker serviks yang mendapat kemoradiasi selama kurun waktu penelitian adalah 327. Dari 327 pasien kanker serviks IIB keatas yang mendapatkan terapi kemoradiasi, terdapat 62 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Adapun karakteristik sampel tersebut dikelompokkan berdasarkan usia, tingkat pendidikan dan jenis pekerjaan. Dari total sampel didapatkan kelompok usia terbanyak adalah kelompok usia 46-65 tahun sejumlah 41 orang (66,10%), usia 26-45 tahun 15 orang (24,20%), dan usia >65 tahun 6 orang (9,70%). Sedangkan karakteristik pasien berdasarkan tingkat pendidikan paling banyak adalah SMA 24 orang (38,70%), dilanjutkan SD 22 orang (35,40%), SMP 9 orang (14,50%), D3/D4/S1 6 orang (9,70%), dan yang tidak bersekolah 1 orang (1,61%). Karakteristik berdasarkan pekerjaan didapatkan paling banyak adalah ibu rumah tangga sebanyak 30 orang (48,40%), karyawan swasta 15 orang

(24,20%), wiraswasta 10 orang (16,13%), petani 5 orang (8,05%), dan yang terakhir adalah pegawai negeri sipil dan purnawirawan yang masing-masing 1 orang (1,61%). (Tabel 1)

Tabel 1.
Karakteristik berdasarkan parameter penelitian

Parameter	Frekuensi	%
Distribusi berdasarkan usia :		
26-45 tahun	15	24,20%
46-65 tahun	41	66,10%
>65 tahun	6	9,70%
Distribusi berdasarkan pendidikan :		
Tidak bersekolah	1	1,61 %
SD	22	35,40%
SMP	9	14,50%
SMA	24	38,70%
D3/D4/S1	6	9,70%
Distribusi berdasarkan pekerjaan :		
Ibu rumah tangga	30	48,40%
Karyawan swasta	15	24,20%
Wiraswasta	10	16,13%
Pegawai Negeri Sipil	1	1,61%
Petani	5	8,05%
Purnawirawan	1	1,61%

Setelah didapatkan data trombosit dan limfosit, lalu dihitung nilai rerata, nilai minimum dan maksimum, standar deviasi penghitungan jumlah trombosit dan limfosit, kemudian perhitungan RTL sebelum dan sesudah kemoradiasi. Hasil penelitian didapatkan rerata RTL pasien kanker serviks sebelum kemoradiasi adalah 193,13 sedangkan rerata RTL pasien kanker serviks sesudah kemoradiasi adalah 169,55. Standar deviasi RTL pasien kanker serviks sebelum kemoradiasi adalah 69,50 sedangkan standar deviasi RTL pasien kanker serviks setelah kemoradiasi adalah 126,16. Nilai minimum RTL pasien kanker serviks sebelum kemoradiasi adalah 138,91 sedangkan nilai minimum RTL pasien kanker serviks sesudah kemoradiasi adalah 81,40. Nilai maksimum RTL pasien kanker serviks sebelum kemoradiasi adalah 543,75 sedangkan nilai maksimum RTL pasien kanker serviks sesudah kemoradiasi adalah 737,25 (tabel 2).

Tabel 2.
Data hasil penelitian RTL

Kelompok	Rerata	Standar Deviasi	Minimum	Maksimum
RTL 1 (sebelum kemoradiasi)	193,13	69,50	138,91	543,75
RTL 2 (sesudah kemoradiasi)	169,55	126,16	81,40	737,25

Nilai signifikansi RTL pasien kanker serviks sebelum kemoradiasi adalah $p < 0,001$ dan RTL pasien kanker serviks sesudah terapi kemoradiasi $p < 0,001$. Hasil uji deskriptif dinyatakan distribusi data tidak normal (tabel 3).

Tabel 3.
Uji normalitas RTL

Kelompok	Statistik	df	Sig.
RTL 1 (sebelum terapi kemoradiasi)	0,22	62	0.001
RTL 2 (sesudah terapi kemoradiasi)	0,37	62	0.001

Hasil uji *kolmogorov-smirnov* menunjukkan data tidak terdistribusi normal, sehingga dilakukan uji *wilcoxon signed rank test* yang merupakan uji komparasi dengan variabel non-parametrik. Hasil uji *wilcoxon signed rank test* didapatkan 49 pasien kanker serviks mengalami penurunan RTL setelah melakukan terapi kemoradiasi dan 13 pasien kanker serviks mengalami peningkatan RTL setelah melakukan terapi kemoradiasi. Nilai signifikansi diperoleh sebesar $p < 0,001$ dan dinyatakan nilai signifikansi $p < 0,05$ (tabel 4 dan 5).

Tabel 4.

Uji *wilcoxon signed rank test* RTL

Kelompok RTL	N
<i>Negative ranks</i>	49
<i>Positive ranks</i>	13
Total	62

Tabel 5.

Uji statistik RTL

	Z	Asymp. Sig (2-tailed)
Uji Wilcoxon Signed Rank Test	-3,285	0,001

4. Pembahasan

Data dari tabel 4 menyatakan bahwa terdapat perbedaan yaitu penurunan RTL secara signifikan setelah dilakukan terapi kemoradiasi, artinya pemberian kemoradiasi pada kanker serviks memberikan hasil yang baik. RTL mengambil peran penting dalam hematologi sebagai penanda peradangan dan perkembangan dari kanker serviks. RTL adalah jumlah trombosit dibagi dengan jumlah limfosit ($RTL = T/L$) berfungsi sebagai informasi tingkat dari progresivitas kanker serviks serta derajat diferensiasi sel kanker serviks. Trombosit dan limfosit merupakan hal penting sebagai tanda inflamasi sistemik dan respon imun yang menyebabkan perubahan jumlah trombosit dan limfosit.¹⁵

Jumlah trombosit dan limfosit yang meningkat menyebabkan rasio RTL meningkat. RTL yang meningkat digunakan sebagai informasi adanya progresivitas kanker serviks dan derajat diferensiasi dari sel kanker. RTL telah digunakan dalam beberapa penelitian untuk berbagai penyakit seperti penyakit kardiovaskular, penyakit autoimun, dan beberapa penyakit kanker yang digunakan sebagai prediktor inflamasi dan kematian.¹⁶ RTL berhubungan dengan derajat diferensiasi sel melalui progresivitas penyakit. RTL dikaitkan dengan pertumbuhan massa tumor, penyebaran sel ganas ke kelenjar getah bening, dan metastasis ke organ lain yang menandakan penyakit berlanjut lebih agresif. RTL yang tinggi berhubungan dengan buruknya derajat diferensiasi sel dan RTL yang rendah berhubungan dengan derajat diferensiasi sel yang baik.¹⁷

Sel imun pada pasien kanker serviks berperan penting dalam perkembangan penyakit kanker mulai dari inisiasi sel kanker sampai metastasis. Trombosit berperan dalam metastasis sel kanker sedangkan limfosit berperan menghambat proliferasi sel kanker.¹³ *Tumor Cell-Induced Platelet Aggregation* (TCIPA) adalah sel kanker yang berikatan dengan trombosit sehingga membentuk lapisan-lapisan supaya tidak terdeteksi sel imun dan $TNF-\alpha$. Meningkatnya stadium kanker serviks ditandai oleh meningkatnya IL-6. IL-6 berpengaruh terhadap stimulasi pematangan megakariosit sehingga meningkatkan pembentukan trombosit.¹⁷

Trombosit mensekresi CXCL5 dan CXCL7, kemudian mendorong granulosit ke sel tumor. Trombosit berikatan dengan *Circulating Tumor Cell* (CTC), kemudian $TGF-\beta$ dilepaskan dan akumulasi Prostaglandin E_2 (PGE_2) serta merangsang *Marrow-Derived Stem Cells* (MDSC) dan menghambat sel T $CD8^+$ sitotoksik, *T-helper 1* (Th1), *T-helper17* (Th17), dan sel *T-Regulatory* (Treg). *Dense granules* trombosit menyekresikan ATP dan secara bersamaan *G protein-coupled receptor* ($P2Y_2$) pada sel endotel aktif dan meningkatkan permeabilitas endotel dan mendorong

transmigrasi dari sel kanker. Trombosit yang teraktivasi melepaskan α -granules yang mengandung banyak faktor pertumbuhan PDGF dan VEGF yang mendorong pertumbuhan tumor dan angiogenesis, sehingga meningkatkan jumlah trombosit.¹⁸ Pertumbuhan tumor merangsang dan meningkatkan produksi trombosit yang dapat menyebabkan trombositosis. Jumlah trombosit yang tinggi merupakan penanda prognostik negatif pada kanker, namun selama kemoterapi jumlah trombosit akan turun.¹⁴

Virus masuk akan diserang oleh sel imunitas salah satunya ialah sel dendritik. Sel dendritik akan mengenalkan antigen ke sel T dan meningkatkan respon imun sel T CD4⁺, T-helper 1 (Th1), dan NK cell. Sel T CD4⁺ dan Th1 akan mengeluarkan IL-2, IFN- γ , dan TNF- α yang merangsang aktivitas imun anti tumor dan meningkatkan jumlah limfosit.¹⁹

Peningkatan RTL pada 13 pasien kanker serviks ditandai dengan membesarnya ukuran tumor serta penyebaran ke kelenjar getah bening dan metastasis ke organ lain. Alasan mengapa terjadi peningkatan RTL pada pasien ini tidak kami telusuri lebih lanjut. Seperti kita ketahui keberhasilan terapi tidak semata-mata dipengaruhi oleh terapi kanker, namun banyak hal yang mungkin bisa mempengaruhi seperti tingkat gizi, asupan makanan, jenis dan kelengkapan sumber gizi dari asupan makanan, dukungan keluarga, serta faktor psikis. Peningkatan RTL menandakan semakin buruk derajat diferensiasi sel dan sebaliknya penurunan RTL menandakan derajat diferensiasi sel kanker serviks baik.¹⁷ Penurunan RTL terhadap 49 pasien setelah terapi kemoradiasi kemungkinan dikarenakan efek kemoradiasi yang meningkatkan kadar sel T CD8⁺.¹⁰ Sedangkan penurunan RTL dapat dikarenakan efek dari radioterapi yang mengecilkan massa tumor sehingga diikuti oleh menurunnya induksi produksi trombosit.²¹

Hasil penelitian ini menggambarkan sebagian besar kanker serviks di RSPAL dr. Ramelan Surabaya yang mendapatkan terapi kemoradiasi menunjukkan penurunan RTL yang signifikan. Sehingga dapat disimpulkan pemberian kemoradiasi pada kanker serviks stadium IIB keatas memberikan hasil yang baik.

5. Simpulan

Hasil penelitian analitik observasional ini membuktikan bahwa terdapat perbedaan secara signifikan Rasio Trombosit Limfosit (RTL) pasien kanker serviks stadium \geq IIB pre dan post terapi kemoradiasi di RSPAL dr. Ramelan Surabaya tahun 2020 – 2023, dimana uji statistik menunjukkan hasil yang signifikan. Kemoradiasi terbukti menurunkan RTL secara signifikan, dan dapat disimpulkan pemberian kemoradiasi pada kanker serviks stadium IIB keatas memberikan hasil yang baik.

6. Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah dan RSPAL dr. Ramelan Surabaya atas kesempatan dan dukungan yang telah diberikan sebagai bentuk penghargaan bagi kemajuan ilmu kesehatan. Harapannya penelitian ini dapat bermanfaat bagi institusi pendidikan, institusi pelayanan kesehatan, dan masyarakat.

7. Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Cervical cancer. 2022 [cited 2023 May 11]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>.
2. GLOBOCAN. Cancer today. 2020 [cited 2023 Jun 3]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis>.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Wanita beresiko terkena kanker serviks. 2022 [cited 2023 Jun 3]. Available from: https://yankes.kemkes.go.id/view_artikel/389/wanita-beresiko-terkena-kanker-serviks.
4. Koh W, Abu-Rustum N, Bean S, Bradley K, Campos SM, Cho KR et al. Cervical cancer, version 3.2019. JNCCN J Natl Compr Canc Netw. 2019;17(1):64-84. DOI: 10.6004/jnccn.2019.0001
5. Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. J Obstet Gynaecol. 2020;602-608. DOI: 10.1080/01443615.2019.1634030

6. Ashique S, Hussain A, Fatima N, Altamimi MA. HPV pathogenesis, various types of vaccines, safety concern, prophylactic and therapeutic applications to control cervical cancer, and future perspective. *VirusDis.* 2023;34(2):172-190. DOI: 10.1007/s13337-023-00824-z
7. Berek JS, Berek DL. *Berek & Novak's gynecology.* 16th ed. Wolters Kluwer Health; 2020:1557-1589.
8. Chi D, Berduck A, Dizon D, Yashar C. *Principles and practice of gynecology and oncology.* 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer bu; 2017.
9. Sulistiya DP, Pramono D, Nurdianti D. Faktor-faktor yang berhubungan dengan kejadian kanker serviks di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. *Berita Kedokteran Masyarakat.* 2017;33(3):125. doi: 10.22146/bkm.17160
10. Stumbar SE, Stevens M, Feld Z. Cervical cancer and its precursors: a preventative approach to screening, diagnosis, and management. *Prim Care Clin Office Pract.* 2019:117-134. DOI: 10.1016/j.pop.2018.10.011
11. Centers for Disease Control and Prevention. Cervical cancer. 2022 [cited 2023 Jun 1]. Available from: https://www.cdc.gov/cancer/cervical/basic_info/index.htm.
12. Kumar L, Harish P, Malik P, Khurana S. Chemotherapy and targeted therapy in the management of cervical cancer. *Curr Probl Cancer.* 2018;42(2):120-128. DOI: 10.1016/j.currproblcancer.2018.01.016
13. Prabawa IP, Bharghah A, Liwang F, Tandio DA, Tandio AL, Lestari AAW, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as a predictive value of hematological markers in cervical cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2019;20(3):863-868. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.3.863
14. Anvari S, Osei E, Maftoom N. Interactions of platelets with circulating tumor cells contribute to cancer metastasis. *Sci Rep.* 2021;11(1):15477. DOI: 10.1038/s41598-021-94735-y
15. Wang L, Jia J, Lin L, Guo J, Ye X, Zheng X, et al. Predictive value of hematological markers of systemic inflammation for managing cervical cancer. *Oncotarget.* 2017;8(27):44824-44832. doi: 10.18632/oncotarget.14827
16. Simadibrata D, Pandhita B, Ananta M, Tango T. Platelet-to-lymphocyte ratio, a novel biomarker to predict the severity of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Soc.* 2022;23(1):20-26. doi: 10.1177/1751143720969587
17. Shofa GZ, Yuseran H, Hendriyono FX. Perbedaan rasio neutrofil limfosit kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa berdasarkan diferensiasi. *Homeostasis.* 2022;5(2):405. doi: 10.20527/ht.v5i2.6290
18. Haemmerle M, Stone R, Menter D, Afshar-Kharghan V, Sood AK. The platelet lifeline to cancer: challenges and opportunities. *Cancer Cell.* 2018;33(6):965-983. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.03.002
19. Sia J, Neeson PJ, Haynes NM. Basic cancer immunology for radiation oncologists. *J Med Radiat Oncol.* 2022;66(4):508-518. DOI: 10.1111/1754-9485.13406
20. Han X, Liu S, Yang G, Hosseinifard H, Imani S, Yang L, et al. Prognostic value of systemic hemato-immunological indices in uterine cervical cancer: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of observational studies. *Gynecol Oncol.* 2021;160(1):351-360. DOI: 10.1016/j.ygyno.2020.10.011
21. Hartono B, Pontih V, Merung Bagian M. Penilaian jumlah neutrofil, limfosit, dan trombosit, kadar protein reaktif C, kadar albumin, rasio neutrofil limfosit, serta rasio trombosit limfosit sebelum dan setelah terapi pada penderita karsinoma payudara. *J Biomedik.* 2015;7(3). Doi: 10.35790/jbm.7.3.2015.9487