

PERBEDAAN RASIO TROMBOSIT LIMFOSIT KANKER SERVIKS TIPE KARSINOMA SEL SKUAMOSA BERDASARKAN DIFERENSIASI

Tinjauan pada Penderita Kanker Serviks Tipe Karsinoma Sel Skuamosa Diferensiasi Baik, Sedang dan Buruk di RSUD Ulin Banjarmasin Periode Januari – Desember 2019

Muhammad Eko Fadhli Hendrinanto¹, Hariadi Yuseran², F.X. Hendriyono³

¹Program Studi Kedokteran Program Sarjana, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin, Indonesia

²Departemen Obstetri dan Ginekolog, RSUD Ulin, Banjarmasin, Indonesia

³Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat,
Banjarmasin, Indonesia

Email korespondensi: fadhlihendrinanto@gmail.com

Abstract: *Cervical cancer is the second leading cause of death in women after breast cancer in Indonesia. Cervical cancer has several types of cells, the most common cell type is squamous cell carcinoma (75%), followed by adenocarcinoma (20%) and the rest are other types (5%). The degree of differentiation of cancer cells is the result of microscopic assessment of cancer cells based on the number of cancer cells undergoing mitosis, the similarity of the shape of the cancer cells to the original cells and the homogeneity of the cancer cells. The platelet to lymphocyte ratio (PLR) is related to the degree of cell differentiation. The progression of cervical cancer is influenced by the degree of cell differentiation. The higher of PLR, the worse degree of differentiation of the cancer cells and if the lower of the PLR, the better the degree of differentiation of the cancer cells. The results showed that 88 research subjects were recorded at the medical record installation of RSUD Ulin Banjarmasin and only 46 subjects (52%) met the inclusion criteria including 12 subjects (26%) well differentiated, 28 subjects (61%) moderately differentiated and 6 subjects (13%) is poorly differentiated. The mean for well-differentiated SCC obtained a value of 155.6 while the mean for poorly-differentiated SCC obtained a value of 269.9. The median for SCC with moderate differentiation was 208.4, the minimum value was 36.2 and the maximum value was 492.1. The ratio of platelets to lymphocytes between differentiations had no significant difference.*

Keywords: *cervical cancer, degree of cell differentiation, PLR*

Abstrak: **Kanker serviks merupakan salah satu penyebab kematian kedua pada wanita setelah kanker payudara di Indonesia.** Kanker serviks mempunyai beberapa tipe sel, tipe sel yang terbanyak adalah tipe karsinoma sel skuamosa (75%), diikuti oleh tipe sel adenokarsinoma (20%) dan sisanya merupakan tipe lain sebanyak (5%). Derajat diferensiasi sel kanker adalah hasil dari penilaian mikroskopis sel kanker berdasarkan jumlah sel kanker yang mengalami mitosis, kemiripan bentuk sel kanker dengan sel asal dan susunan homogenitas dari sel kanker. Rasio trombosit limfosit (RTL) berhubungan dengan derajat diferensiasi sel. Progresivitas kanker serviks dipengaruhi derajat diferensiasi sel. Semakin tinggi RTL maka semakin buruk juga derajat diferensiasi dan sebaliknya semakin rendah RTL maka semakin baik derajat diferensiasi. Hasil penelitian didapatkan 88 subjek penelitian yang terdata di Instalasi rekam medik RSUD Ulin Banjarmasin dan hanya 46 subjek (52%) memenuhi kriteria inklusi diantaranya 12 subjek (26%) berdiferensiasi baik, 28 subjek (61%) berdiferensiasi sedang dan 6 subjek (13%) berdiferensiasi buruk. Rerata untuk KSS diferensiasi baik didapatkan nilai 155,6 sedangkan rerata untuk KSS diferensiasi buruk didapatkan nilai 269,9. Median untuk KSS diferensiasi sedang

didapatkan nilai 208,4, nilai minimum didapatkan 36,2 dan nilai maksimum didapatkan 492,1. Rasio trombosit limfosit antar diferensiasi memiliki perbedaan yang tidak bermakna.

Kata-kata kunci: kanker serviks tipe KSS, derajat diferensiasi sel, RTL

PENDAHULUAN

Kanker serviks mempunyai beberapa tipe sel, tipe kanker serviks yang terbanyak adalah tipe karsinoma sel skuamosa (75%), diikuti oleh tipe sel adenokarsinoma (20%) dan sisanya tipe lain seperti karsinoma neuroendokrin sel kecil, adenoskuamosa dan *adenoid basal carcinoma* (5%).¹

Kanker serviks merupakan penyebab kematian keempat terbanyak pada seluruh keganasan dan merupakan keganasan ginekologi tertinggi pertama di dunia menurut *Global Cancer Statistics* (GLOBOCAN) tahun 2020. Kasus kanker serviks juga tinggi di Indonesia. GLOBOCAN tahun 2020 menyebutkan prevalens kanker serviks di Indonesia mencapai 36.633 kasus dan 21.003 diantaranya meninggal dunia, yang merupakan kasus terbanyak setelah kanker payudara.² Insidens kanker serviks juga meningkat setiap tahunnya di Kalimantan Selatan. Data dari Poliklinik Obstetri dan Ginekologi RSUD Ulin Banjarmasin menyatakan bahwa terjadi peningkatan kasus kanker serviks dari 887 orang pada tahun 2018 menjadi 1.447 orang pada tahun 2019.³

Progresivitas kanker serviks salah satunya dipengaruhi oleh trombosit dan disfungsi sistem imun yaitu limfosit. Produksi trombosit meningkat pada setiap pasien kanker. Trombosit berperan penting dalam pertumbuhan tumor karena dapat membantu perkembangan tumor dengan cara meningkatkan angiogenesis. Limfosit pada kasus kanker berperan penting sebagai anti tumor yang efektif dalam menghambat pertumbuhan tumor.^{8,9}

Tingkat progresivitas kanker dapat ditentukan dengan derajat diferensiasi sel. Derajat diferensiasi sel dibedakan menjadi diferensiasi baik, sedang dan buruk dan dapat ditentukan dengan pemeriksaan histopatologi. Semakin buruk derajat diferensiasi sel, maka tingkat progresivitasnya juga tinggi dan prognosinya semakin buruk.^{10,11,12}

Pada kanker serviks, Rasio trombosit limfosit (RTL) dapat memberikan

informasi yang valid tentang tingkat progresivitasnya.⁹ Rasio Trombosit Limfosit (RTL) merupakan jumlah trombosit dibagi dengan jumlah limfosit. Berdasarkan penelitian Prabawa tahun 2019 yang menilai RTL kanker serviks didapatkan hasil bahwa RTL sebagai faktor prognosis tersendiri bersama dengan stadium klinis.^{13,14}

Penelitian ini memiliki tujuan untuk mengetahui nilai RTL pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa pada masing-masing diferensiasi dan menganalisis apakah ada perbedaan bermakna RTL antar diferensiasi.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah studi observasi analitik komparatif dengan menggunakan desain studi potong lintang dan pengambilan data secara retrospektif. Subjek penelitian yaitu pasien kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa di RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari – Desember 2019 yang diambil secara *non-probability sampling* dengan metode *purposive sampling* yaitu seluruh data rekam medik pasien kanker serviks tipe KSS yang sesuai dengan kriteria inklusi penelitian. Analisis data menggunakan uji Shapiro-Wilk untuk uji normalitas data dan uji Kruskal-Wallis untuk uji komparasi. Kriteria inklusinya yaitu data pasien kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa yang terdata pada rekam medik RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari – Desember 2019 yang mempunyai hasil pemeriksaan histopatologi, data jumlah trombosit dan data jumlah limfosit. Kriteria eksklusi yaitu pasien menderita penyakit lain yang memengaruhi jumlah neutrofil dan jumlah limfosit pasien, seperti HIV, sepsis, gangguan kelainan darah kortikosteroid dalam jangka panjang yang terdata pada rekam medik RSUD Ulin Banjarmasin.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian didapatkan 88 pasien kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa yang terdata di Instalasi rekam medik

RSUD Ulin Banjarmasin dan sebanyak 46 subjek (52%) sesuai dengan kriteria inklusi penelitian. Karakteristik data penelitian perbedaan RTL kanker serviks tipe KSS

berdasarkan diferensiasi dapat dilihat di tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik data penelitian Perbedaan RTL kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa berdasarkan diferensiasi.

| Karakteristik | Jumlah (n) | Proporsi (%) |
|--|------------|--------------|
| Subjek kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa (n = 46) | | |
| Diferensiasi baik | 12 | 26% |
| Diferensiasi sedang | 28 | 61% |
| Diferensiasi buruk | 6 | 13% |

Data RTL pasien kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi baik, sedang dan buruk selanjutnya dilakukan uji normalitas data menggunakan uji Shapiro-Wilk karena jumlah subjek penelitian < 50 orang. Hasil uji normalitas data RTL pasien kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi baik dan buruk memiliki sebaran data yang normal dikarenakan nilai $p > 0,05$ sehingga ukuran pemusatan data menggunakan mean/rata-rata dan ukuran penyebaran data menggunakan simpang

baku (SB) sedangkan data RTL pasien kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi sedang memiliki sebaran data yang tidak normal dikarenakan nilai $p < 0,05$ sehingga ukuran pemusatan data menggunakan median dan ukuran penyebaran data menggunakan nilai minimum dan nilai maksimum. Tabel pemusatan data dan sebaran data perbedaan RTL kanker serviks tipe KSS berdasarkan diferensiasi dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Pemusatan Data dan Sebaran Data Perbedaan RTL kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa berdasarkan diferensiasi.

| Jenis KSS | Median | Nilai Minimum | Nilai Maksimum | Rerata | SB |
|---------------------|--------|---------------|----------------|--------|-------------|
| Diferensiasi Baik | - | - | - | 155,6 | $\pm 137,4$ |
| Diferensiasi Sedang | 208,4 | 36,2 | 492,1 | - | - |
| Diferensiasi Buruk | - | - | - | 269,9 | $\pm 160,6$ |

Keterangan : SB = simpang baku

Data RTL pasien kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi baik, sedang dan buruk tersebut kemudian dilakukan uji hipotesis awal menggunakan uji Kruskal-Wallis untuk mengetahui dan menganalisis apakah terdapat perbedaan yang bermakna RTL pada masing-masing diferensiasi. Hasil dari uji Kruskal-Wallis didapatkan nilai $p > 0,05$ yang artinya tidak terdapat perbedaan bermakna RTL antar diferensiasi.

Berdasarkan tabel 1 didapatkan subjek kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa paling banyak dengan diferensiasi sedang yaitu sebanyak 28 orang (61%). Hal

tersebut sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Nanda Safira Alisa yang pada hasil penelitiannya menyebutkan bahwa pada subjek kanker serviks derajat diferensiasi terbanyak adalah diferensiasi sedang (75,70%).¹⁰ Derajat diferensiasi ini dapat menentukan tingkat progresivitas kanker serviks. Progresivitas kanker serviks salah satunya dipengaruhi oleh trombosit dan disfungsi sistem imun, yang melibatkan limfosit. Sehingga, jumlah trombosit dan limfosit penting untuk menentukan derajat diferensiasi sel kanker serviks.^{10,11,12}

Rasio trombosit limfosit (RTL) berhubungan dengan derajat diferensiasi sel

melalui progresivitas penyakit. Rasio trombosit limfosit meningkat pada pasien dengan penyakit yang lebih lanjut atau agresif, yang ditunjukkan oleh membesarnya ukuran tumor, sel kanker yang telah menjalar ke kelenjar getah bening dan jumlah lesi metastasis diorgan lain. Semakin tinggi RTL maka semakin buruk juga derajat diferensiasi selnya dan sebaliknya semakin rendah RTL maka semakin baik derajat diferensiasi selnya.^{9,10}

Menurut Prabawa (2019), trombosit dan limfosit dikenal sebagai komponen utama yang berhubungan dengan inflamasi sistemik dan respons imun. Respons imun sistemik ini menyebabkan perubahan jumlah trombosit dan jumlah limfosit di sirkulasi, yaitu jumlah trombosit berperan memicu proliferasi kanker jika jumlahnya meningkat sedangkan limfosit yang berperan dalam menghambat proliferasi kanker jumlahnya menurun. Oleh karena itu, peningkatan nilai RTL berhubungan dengan indikator prognosis yang buruk.⁵

Trombosit berperan penting dalam pertumbuhan kanker dan memudahkannya bermetastasis lewat jalur hematogen. Sel kanker beradhesi dengan trombosit dan membentuk lapisan-lapisan agar tidak terdeteksi oleh sistem imun. Istilah sel kanker beradhesi dengan trombosit dikenal dengan nama *Tumour Cell-Induced Platelet Aggregation* (TCIPA). Sel kanker juga tidak akan terdeteksi dari *Tumour Necrosis Factor- α* (TNF- α) karena adanya lapisan-lapisan dari trombosit yang membuat TNF- α tidak bisa mendeteksi. Peningkatan IL-6 yang tinggi didapatkan dengan kasus kanker serviks dengan stadium yang lebih tinggi. Interleukin-6 merupakan sitokin yang berperan aktif terhadap stimulasi pematangan megakariosit sehingga pembentukan trombosit lebih aktif. Bertambahnya jumlah megakariosit akan terjadi peningkatan jumlah trombosit berlebih atau sering dikenal dengan istilah trombositosis. Trombositosis pada penyakit kanker serviks ini digunakan sebagai penentu prognosis yang buruk pada pasien kanker serviks dengan stadium yang lebih

tinggi.²¹ Infiltrasi limfosit ke jaringan sel kanker menandakan adanya respons imun seluler anti tumor yang efektif. Sel NK dan sel T sitotoksik adalah komponen utama dalam imunitas anti tumor. Ketika jumlah limfosit menurun, maka sel kanker mampu mengeksploitasi proses inflamasi untuk perkembangan dan pertumbuhannya.^{6,14}

PENUTUP

Didapatkan 88 subjek kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa dan hanya 46 subjek (52%) yang sesuai dengan kriteria inklusi penelitian di Instalasi rekam medik RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari – Desember 2019. Rasio trombosit limfosit (RTL) pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi baik memiliki rata-rata 155,6 dengan simpang baku \pm 137,4. Rasio trombosit limfosit (RTL) pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi sedang memiliki median 208,4 dengan nilai minimum 36,2 dan nilai maksimum 492,1. Rasio trombosit limfosit (RTL) pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi buruk memiliki rerata 269,9 dengan simpang baku \pm 160,6. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna RTL pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa antar diferensiasi.

Diperlukan penelitian lanjutan mengenai perbedaan RTL pada kanker serviks tipe karsinoma sel skuamosa diferensiasi baik, sedang dan buruk di RSUD Ulin Banjarmasin dengan jumlah subjek penelitian lebih banyak dan jumlahnya seimbang dengan menggunakan rumus besar sampel. Disarankan kepada dokter spesialis patologi anatomi, untuk menuliskan derajat diferensiasi sel kankernya, tenaga kesehatan di RSUD Ulin Banjarmasin untuk mengisi rekam medik secara jelas dan lengkap sehingga data pada rekam medik dapat digunakan untuk penelitian kedepannya.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. WHO Guidance note. 2013;1:1-3.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021.
3. World Health Organization. Indonesia: incidence, mortality and prevalence by Cancer Site. International Agency of Research on Cancer. 2020;1:1-2
4. Latifah H, Nurachmah E, Hiryadi. Faktor yang berkontribusi terhadap motivasi menjalani pemeriksaan pap smear pasien kanker serviks di Poli Kandungan. Banjarmasin: *Jurnal Keperawatan Suaka Insan*. 2020;5(1):90-99.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Panduan Penatalaksanaan Kanker Serviks. Komite penanggulangan kanker nasional. 2011;2:1-2.
6. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Epidemiologi Kanker Serviks. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2013;1:4-6
7. Sylman JL. The predictive value of inflammation-related peripheral blood measurements in cancer staging and prognosis. 2018;8:1–11.
8. Prabawa IP, Bhargah A, Liwang F, 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 Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*. 2019;20(3):863.
9. Latifah SR. Hubungan stadium klinis dengan derajat diferensiasi sel pada pasien karsinoma sel skuamosa serviks uteri di RSUD Abdul Moeloek Bandar Lampung. *Jurnal Ilmu*