

Neutrofil Limfosit Rasio sebagai Prognosis Kelangsungan Hidup Anak dengan Osteosarkoma

Qeis Ramadhan, Muhammad Riza, Diah Lintang Kawuryan

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/Rumah Sakit Umum Daerah Dr Moewardi, Surakarta

Latar belakang. Osteosarkoma merupakan suatu keganasan yang terjadi pada tulang panjang dan dapat menyebabkan kematian. Berbagai penanda inflamasi sistemik dan kondisi nutrisi sudah digunakan dalam menilai prognosis seorang pasien dengan osteosarkoma. Namun marker dan penilaian nutrisi tersebut membutuhkan pemeriksaan laboratorium yang tidak rutin dilakukan pada anak dengan osteosarkoma dan memakan biaya. Sehingga penelitian ini bertujuan untuk mengetahui penggunaan marker inflamasi dan penilaian status nutrisi dengan pengukuran lingkaran lengan atas yang rutin dikerjakan dan tidak memakan biaya tambahan.

Tujuan. Menganalisis penggunaan neutrofil limfosit rasio sebagai prognosis kelangsungan hidup anak dengan osteosarkoma dan menganalisis hubungan usia dan status gizi dalam memengaruhi kelangsungan hidup anak dengan osteosarkoma

Metode. Penelitian ini merupakan studi observasional analitik dengan pendekatan analisis retrospektif pada 30 anak dengan osteosarkoma yang terdiagnosis pada periode Januari 2018 – Desember 2021 di rumah sakit dr. Moewardi Surakarta. Data diambil berdasarkan rekam medis dari rumah sakit dr. Moewardi dan data anak osteosarkoma dari divisi hemato – onkologi ilmu kesehatan anak rumah sakit dr. Moewardi.

Hasil. Pada pasien dengan neutrofil limfosit rasio ≥ 2 mempunyai kesintasan sebesar 14,9 bulan, sedangkan pada pasien < 2 mempunyai kesintasan sebesar 22 bulan. Tidak didapatkan adanya perbedaan yang bermakna pada usia dan lingkaran lengan atas antara pasien yang hidup dan meninggal dunia.

Kesimpulan. Didapatkan pasien dengan nilai neutrofil limfosit rasio ≥ 2 mempunyai prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan < 2 . Tidak didapatkan adanya pengaruh usia dan status gizi pada saat awal pasien terdiagnosis osteosarkoma terhadap prognosis pasien tersebut. **Sari Pediatri** 2024;26(1):43-7

Kata kunci: osteosarkoma, prognosis, anak

Neutrophil Lymphocyte Ratio as a Prognosis of Survival Rate in Children with Osteosarcoma

Qeis Ramadhan, Muhammad Riza, Diah Lintang Kawuryan

Background: Osteosarcoma is a malignancy that occurs in the long bones and can cause death. Various markers of systemic inflammation and nutritional conditions have been used to assess the prognosis of a patient with osteosarcoma. However, these markers and nutritional assessments require laboratory examinations which are not routinely carried out in children with osteosarcoma and are expensive. So this research aims to determine the use of inflammatory markers and assess nutritional status with mid arm circumference which are routinely carried out and do not require additional costs.

Objective: Analyze the use of NLR as a prognosis for the survival of children with osteosarcoma and analyze the relationship between age and nutritional status in influencing the survival of children with osteosarcoma.

Methods. This research is an analytical observational study with a retrospective approach on 30 children with osteosarcoma diagnosed in the period January 2018 – December 2021 at Dr. Moewardi Hospital. Data was taken based on medical records and hemato – oncology division of pediatric health sciences at dr. Moewardi Hospital Surakarta.

Result: Patients with NLR ≥ 2 had a survival of 14.9 months, while patients with an NLR < 2 had a survival of 22 months. There were no significant differences in age and mid-arm circumference between patients who lived and died.

Conclusion: Patients with an NLR value ≥ 2 had a worse prognosis than those with an NLR value < 2 . There was no influence of age and nutritional status at the time the patient was initially diagnosed with osteosarcoma on the patient's prognosis. **Sari Pediatri** 2024;26(1):43-7

Keywords: osteosarcoma, prognosis, children

Alamat korespondensi: Qeis Ramadhan, Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Jawa Tengah, Gedung Anggrek 3 lantai 4, Jl. Kolonel Sutarto, No 132 Surakarta, Jawa Tengah 57126. Email: qeis.ramadhan@gmail.com

Osteosarkoma merupakan keganasan primer yang terjadi pada tulang, paling sering dialami oleh anak-anak dan remaja berusia 11-15 tahun. Tumor ini umumnya menyerang metafisis tulang panjang seperti femur, proksimal tibia, proksimal fibula, proksimal humerus, dan pelvis.^{1,2} Berdasarkan data World Health Organization (WHO), osteosarkoma adalah tumor tulang primer paling umum dengan tingkat insidensi 45 per 1.000.000 kasus per tahun. Pada kurun waktu 1995–2007, Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta mencatat 219 kasus osteosarkoma dengan 70,59% di antaranya merupakan keganasan tulang.³

Tata laksana osteosarkoma meliputi kemoterapi dan pembedahan. Pada tahap preoperatif, kemoterapi diberikan untuk mempermudah tindakan pembedahan dan mengatasi mikrometastasis secepatnya.¹ Prognosis pasien osteosarkoma yang mengalami metastasis ke tulang dan paru-paru cenderung buruk. Penanda inflamasi sistemik, seperti neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), *c-reactive protein* (CRP), *platelet-lymphocyte ratio* (PLR), dan *lymphocyte-monocyte ratio* (LMR) berhubungan dengan kelangsungan hidup pasien osteosarkoma.⁴

Penelitian oleh Aisyi dkk⁴ menunjukkan bahwa kadar NLR ≤ 2 berkorelasi dengan kelangsungan hidup yang lebih tinggi pada anak dengan osteosarkoma. Hasil serupa juga ditemukan oleh Yapar dkk,⁵ bahwa peningkatan NLR berkaitan dengan penurunan kelangsungan hidup pasien. Namun, kedua penelitian tersebut tidak mempertimbangkan hubungan status gizi anak dengan prognosis osteosarkoma. Penelitian oleh Huang dkk⁷ menemukan adanya hubungan antara status gizi dan prognosis anak dengan osteosarkoma, tetapi penelitian ini menggunakan pemeriksaan yang tidak rutin dilakukan pada awal diagnosis osteosarkoma.

Oleh karena itu, tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara NLR dan kelangsungan hidup pada anak dengan osteosarkoma di Rumah Sakit Dr. Moewardi, dengan membandingkan status gizi menggunakan pemeriksaan lingkaran lengan atas. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi panduan untuk memberikan edukasi kepada orang tua dan anak dengan osteosarkoma, serta sebagai bahan untuk penelitian selanjutnya terkait penanda prognosis lain pada anak dengan osteosarkoma.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain studi observasional analitik dengan pendekatan analisis retrospektif. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Dr. Moewardi (RSDM) dan pengolahan data dilakukan dari data registri Divisi Hematologi-Onkologi Ilmu Kesehatan Anak RSDM pada bulan September 2022 – April 2023. Sampel penelitian merupakan anak berusia 1-18 tahun yang terdiagnosis osteosarkoma di RSDM pada periode Januari 2018 – Desember 2021 dan mempunyai data pemeriksaan darah lengkap dan nilai LILA/lingkar lengan atas. Penelitian ini telah mendapatkan izin penelitian dari komite etik RSMD nomor 1.236/IX/HREC/2022.

Kriteria inklusi berupa anak berusia 1-18 tahun yang menderita osteosarkoma dan mempunyai data pemeriksaan darah lengkap. Kriteria eksklusi berupa anak dengan tuberkulosis, sirosis hepatitis, hepatitis, gagal ginjal, dan gagal jantung.

Data yang diambil tersebut diolah menggunakan perangkat lunak SPSS versi 25. Data dianalisis menggunakan uji kaid kuadrat dan analisa kesintasan dilakukan menggunakan Metode Kaplan-Meier. Hasil penelitian ini dikatakan bermakna jika didapatkan nilai $p < 0,05$.

Hasil

Subyek penelitian didapatkan sebanyak 30 orang. Dari subyek penelitian didapatkan 34 sampel yang memenuhi kriteria inklusi, kemudian didapatkan 4 sampel yang masuk ke dalam kriteria eksklusi. Jumlah jenis kelamin laki-laki dan perempuan pada kelompok penelitian masing-masing adalah 15 pasien. Pada kelompok usia didapatkan pasien dengan usia < 10 tahun sebanyak 4 orang dan pada usia ≥ 10 tahun didapatkan sebanyak 26 orang. Pada pembagian kelompok NLR didapatkan pasien pada kelompok < 2 dan 16 pasien pada kelompok NLR ≥ 2 . Karakteristik sampel dari ini penelitian ini tertera pada Tabel 1.

Berdasarkan Tabel 2 diketahui bahwa pada pasien osteosarkoma dengan NLR > 2 mempunyai kesintasan sebesar 14.9 bulan, sedangkan pasien osteosarkoma dengan NLR < 2 mempunyai kesintasan sebesar 22 bulan. Hasil uji statistik menunjukkan nilai $p = 0,032$ ($p < 0,05$) yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan terkait

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian berdasarkan luaran pasien dengan osteosarkoma

	Meninggal dunia n = 10	Hidup n = 20	p
Jenis kelamin, n (%)*			1,000
Laki-laki	5 (50)	10 (50)	
Perempuan	5 (50)	10 (50)	
Usia** (tahun)			0,246
<10	3	1	
≥10	7	19	
LILA**			0,100
<11,5 cm	0	1	0,040
≥11,5 cm	10	19	
NLR***			0,113
<2	2	12	0,047
≥2	8	8	

*Analisis menggunakan kaid kuadrat

**Analisis menggunakan uji *independent T test*

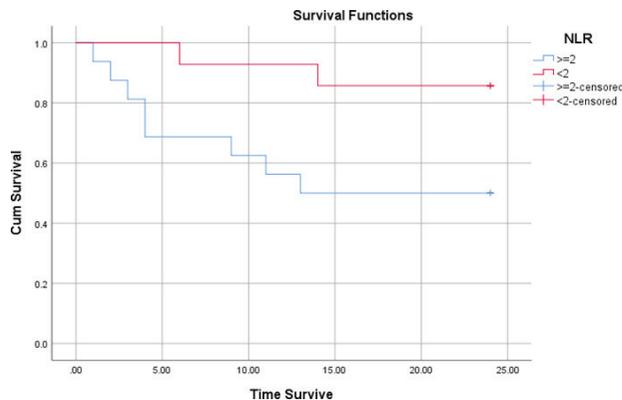
***Analisis menggunakan uji *Mann whitney*

Tabel 2. Gambaran NLR berdasarkan luaran pasien osteosarkoma pada anak*

NLR	Estimasi kesintasan (bulan)	Mean (Bulan)	Median**
≥ 2	14,9	10-19	-
< 2	22,0	19-24	-

*Analisis menggunakan uji *Fischer*.

** Pada median tidak didapatkan adanya hasil karena jumlah sampel yang mengalami efek tidak > 50%



Gambar 1. Kurva OS (Kaplan Meier) pasien osteosarkoma berdasarkan NLR

kesintasan antara pasien osteosarkoma dengan NLR ≥ 2 dengan NLR < 2 . Berdasarkan kurva Kaplan-Meier diketahui bahwa subjek penelitian dengan NLR ≥ 2 memiliki angkakesintasan yang lebih rendah dibandingkan dengan subjek penelitian dengan NLR < 2 . Subjek dengan NLR ≥ 2 dengan angka ketahanan hidup 2 tahun sebesar

50,0% sedangkan subjek dengan NLR < 2 memiliki angka ketahanan 2 tahun hidup sebesar 85,7%. Nilai rata-rata ketahanan hidup 2 tahun subjek dengan NLR ≥ 2 adalah 14 bulan, sedangkan rata-rata ketahanan hidup 2 tahun subjek dengan NLR < 2 adalah 22 bulan.

Pembahasan

Penelitian yang dilakukan oleh Faisham dkk⁶ menunjukkan bahwa usia dan jenis kelamin dapat mempengaruhi kesintasan osteosarkoma. Namun, hasil penelitian kami tidak menemukan perbedaan yang signifikan terkait usia maupun jenis kelamin terhadap kesintasan pasien osteosarkoma. Pada karakteristik status gizi, subjek dengan LILA < 115 mm memiliki survivabilitas yang tidak berbeda dengan LILA ≥ 115 mm. Hal ini tidak sesuai dengan penelitian Huang dkk⁷ yang menunjukkan bahwa pasien dengan status nutrisi lebih rendah memiliki angka kesintasan lebih rendah.

Penelitian kami menemukan bahwa subjek dengan nilai NLR ≥ 2 memiliki persentase hidup lebih rendah dibandingkan kelompok NLR < 2 . Hal ini disebabkan oleh peran neutrofil, yang dapat memicu karsinogenesis, menyebabkan proliferasi sel tumor, dan menginduksi gen anti-apoptosis yang memperpanjang hidup sel tumor. Hasil ini serupa dengan penelitian Aisyi dkk⁴ yang menunjukkan bahwa NLR rendah (< 2) berkorelasi dengan kelangsungan hidup lebih tinggi. Namun, penelitian Ayodele dkk¹¹ tidak menemukan perbedaan survivabilitas berdasarkan NLR, menggunakan *cut-off* NLR 3,9. Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh *cut-off* NLR yang lebih tinggi, yang mengindikasikan jumlah limfosit lebih rendah dibandingkan kelompok NLR ≥ 2 . Limfosit berperan dalam mengontrol sel tumor, termasuk sel limfosit T dan sel NK, yang memiliki kemampuan mengenali dan menghancurkan sel malignan.^{6,13}

Penelitian Tang dkk¹⁴ menunjukkan bahwa tingginya NLR berhubungan dengan respon yang kurang baik terhadap kemoterapi dibandingkan pasien dengan NLR rendah. Sitokin yang berhubungan dengan peningkatan neutrofil, seperti interleukin 6 (IL-6), berperan dalam meningkatkan proses tumorigenesis dan mencegah kematian sel tumor.^{15,16} Penelitian Song dkk¹⁷ juga menunjukkan bahwa peningkatan NLR sebelum terapi berhubungan dengan prognosis buruk pada pasien osteosarkoma.

Penelitian kami memiliki beberapa keterbatasan. Berbagai macam sitokin dan sel inflamasi memengaruhi prognosis pasien osteosarkoma. Penelitian ini menemukan bahwa IL-1, IL-6, dan *Granulocyte Colony Stimulating Factor* (GCSF) memengaruhi prognosis anak dengan osteosarkoma, tetapi karena keterbatasan waktu dan fasilitas, ketiga sitokin ini tidak dianalisis. Untuk itu penelitian lanjutan perlu dilakukan untuk mengeksplorasi peran sitokin dan sel inflamasi lain. Analisis lebih mendalam mengenai sitokin-sitokin tersebut dapat memberikan pemahaman yang lebih komprehensif tentang mekanisme inflamasi yang memengaruhi perkembangan osteosarkoma. Selain itu, limfosit, terutama sel NK, memainkan peran dalam proses apoptosis sel tumor. Pemeriksaan kadar sel NK juga tidak dilakukan karena keterbatasan waktu dan fasilitas.

Temuan penelitian ini memiliki beberapa implikasi klinis yang penting untuk pengelolaan pasien osteosarkoma. Pertama, nilai NLR dapat digunakan sebagai indikator prognostik yang sederhana dan mudah

diperoleh dari pemeriksaan darah rutin. Klinisi dapat menggunakan NLR untuk mengidentifikasi pasien yang berisiko lebih tinggi memiliki prognosis buruk, khususnya jika NLR ≥ 2 . Pasien dengan NLR tinggi mungkin memerlukan pemantauan lebih intensif dan strategi terapi yang lebih agresif.

Selain itu, hasil ini menggarisbawahi pentingnya mengelola respons inflamasi pada pasien osteosarkoma. Terapi yang menargetkan komponen inflamasi, seperti penggunaan inhibitor IL-6, mungkin bermanfaat untuk pasien dengan NLR tinggi. Ini juga menekankan pentingnya mendukung sistem imun pasien, termasuk mempertahankan jumlah limfosit yang sehat, sebagai bagian dari pendekatan terapi komprehensif.

Dalam praktik klinis, pengukuran rutin NLR dapat dimasukkan ke dalam protokol manajemen pasien osteosarkoma. Edukasi kepada orang tua dan pasien mengenai pentingnya status inflamasi dan gizi juga perlu ditingkatkan, karena faktor-faktor ini secara langsung memengaruhi prognosis.

Rekomendasi praktis ini diharapkan dapat membantu klinisi dalam menilai prognosis secara lebih akurat dan memberikan intervensi yang tepat waktu untuk meningkatkan kelangsungan hidup dan kualitas hidup pasien dengan osteosarkoma.

Kesimpulan

Nilai NLR ≥ 2 menunjukkan prognosis kelangsungan hidup anak dengan osteosarkoma yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien dengan NLR < 2 . Usia dan status gizi pada saat awal pasien terdiagnosis osteosarkoma tidak memengaruhi prognosis kelangsungan hidup pasien anak dengan osteosarkoma.

Daftar pustaka

1. Arndt, Carola AS. Neoplasm of bone. Dalam: Kliegman RM, St. Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Tasker RC, Wilson KM, penyunting. Nelson textbook of pediatrics. Edisi ke-21. Philadelphia, PA, Elsevier; 2020.h.10552-62.
2. Andarsini MR, Anky TR. Sarkoma pada anak. Buku ajar hematologi-onkologi anak. Edisi ke-2. Jakarta: BP-IDAI; 2018.h.331-7
3. Kementrian Kesehatan RI. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.01.07/Menkes/88/2019 tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Osteosarkoma. KemkesRI;2019.

4. Aisyi M, Syarif AH, Anggraeni NA, Perdana AB, Rezky H, Kosasih A, dkk. Survival analysis in pediatric osteosarkoma. *Indones J Cancer* 2019;1:21.
5. Yapar A, Ali Tokgöz M, Yapar D, Burak Atalay İ, Ulucaköy C, Şafak Güngör B. Diagnostic and prognostic role of neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and lymphocyte/monocyte ratio in patients with osteosarkoma. *Joint Dis Related Surg* 2021;32:489-96.
6. Faisham WI, Mat Saad AZ, Alsaigh LN, Nor Azman MZ, Kamarul Imran M, Biswal BM, dkk. Prognostic factors and survival rate of osteosarkoma: A single-institution study. *Asia-Pac J Clin Oncol* 2015;13:e104-10.
7. Huang X, Hu H, Zhang W, Shao Z. Prognostic value of prognostic nutritional index and systemic immune-inflammation index in patients with osteosarkoma. *J Cell Physiol* 2019;234:18408-14.
8. Allavena P, Garlanda C, Borrello MG, Sica A, Mantovani Pathways connecting inflammation and cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2008;18:3-10.
9. Ommann RA, Kini AR. Leukocyte development, kinetics, and functions. Dalam: *Rodak's hematology*. Edisi ke-6. Elsevier; 2020. h.117-32.
10. Okada F. Inflammation-related carcinogenesis: current findings in epidemiological trends, causes and mechanisms. *Yonago Acta Medica* 2014;57:65-72.
11. Grivennikov SI, Kuprash DV, Liu ZG, Nedospasov SA. Intracellular signals and events activated by cytokines of the tumor necrosis factor superfamily: from simple paradigms to complex mechanisms. *Int Rev Cytol* 2006;129-61.
12. Ayodele O, Griffin A, Ferguson P, Gupta A, Wunder J, Razak AA. 1647P evaluation of baseline neutrophil to lymphocyte (NLR), platelet to lymphocyte (PLR) and lymphocyte to monocyte ratios (LMR) as prognostic factors in osteosarkoma – The Toronto Sarcoma Program Experience. *Annals Oncol* 2020;31:S984.
13. Chukwu BF, Ezenwosu OU, Ukoha OM. Nutritional status of children with cancer at the University of Nigeria Teaching Hospital, Ituku/Ozalla, Enugu, Nigeria. *J Cancer Prev Curr Res* 2016;5:284-9.
14. Tang H, Liu D, Lu J, He J, Ji S, Liao S, dkk. Significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the response to neoadjuvant chemotherapy in extremity osteosarkoma: a multicentre retrospective study. *BMC Cancer* 2022;22:33.
15. Guthrie GJK, Roxburgh CSD, Horgan PG, McMillan DC. Does interleukin-6 link explain the link between tumour necrosis, local and systemic inflammatory responses and outcome in patients with colorectal cancer? *Cancer Treat Rev* 2013;39:89-96.
16. Kumari N, Dwarakanath BS, Das A, Bhatt AN. Role of interleukin-6 in cancer progression and therapeutic resistance. *Tumor Biol* 2016;37:11553-72.
17. Song X, Zhang H, Yin F, Guo P, Yang X, Liu J, dkk. Systemic inflammatory markers for predicting overall survival in patients with osteosarkoma: a systematic review and meta-analysis. *Mediators of Inflammation (cari singkatan jurnal)*. 2021;2021:1-16.
18. Song A. Comparison of selected inflammation-based prognostic markers in relapsed or refractory metastatic colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol* 2015;21:12410.