

HUBUNGAN RASIO LIMFOSIT MONOSIT PRE OPERASI DENGAN PROGNOSIS PASIEN OSTEOSARKOMA

David M. Purba, C. Siregar, ID. Winanto

Abstrak: Patogenesis kanker dipengaruhi oleh sistem imun dan inflamasi. Pada beberapa neoplasma, infiltrasi sel mononuklear merupakan indikator untuk prognosis yang baik. Pada percobaan eksperimental terbukti bahwa sel T sitotoksik (CTL) menghasilkan respon imun antitumor yang efektif in vitro. Monosit yang masuk dan beredar ke jaringan (makrofag) menghasilkan TNF α yang meningkatkan kemampuan invasi, angiogenesis dan motilitas sel kanker. Tujuan penelitian ini untuk melihat rasio limfosit monosit sebagai prediktor prognosis pada pasien osteosarkoma. Penelitian ini bersifat analitik retrospektif dengan sumber data adalah rekam medis pasien yang telah didiagnosa dengan Osteosarkoma di RSUP Haji Adam Malik Medan. Dari tahun 2011 hingga 2016 diperoleh 41 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Rasio limfosit-monosit (RLM) diperoleh dari pemeriksaan darah pre operasi. Nilai cut-off RLM ditentukan dengan menggunakan kurva ROC dengan nilai *Overall Survival* diambil dari tindakan operasi hingga meninggal dunia. Rerata usia subjek penelitian adalah 22.41 ± 13.79 dengan jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki sebanyak 28 (68.3%), lokasi tumor terbanyak di femur 22 (52%), dengan jumlah pasien meninggal sebanyak 36 (87.8%). Dari kurva ROC didapatkan nilai cut-off RLM adalah 2.34. Pasien dengan *Low RLM* (LRLM) sebanyak 23 (56.1%). Analisis bivariat dengan menggunakan *Chi-square test* menunjukkan tidak tampak hubungan antara RLM pre operasi dengan prognosis pasien osteosarkoma ($p=0.083$). Kurva Kaplan Meier menunjukkan pada *High RLM* (HRLM), *one year survival* dan *two years survival* didapatkan nilai 0,5 dan 0.38, sedangkan pada LRLM, *one year survival* dan *two years survival* adalah 0.38 dan 0.08. Kesimpulan dalam penelitian ini adalah tidak ada hubungan antara RLM pre operasi dengan prognosis pasien osteosarkoma ($p=0.083$), namun Kurva Kaplan Meier menunjukkan *overall survival* pada HRLM lebih baik dibandingkan LRLM.

Kata Kunci: Rasio Limfosit Monosit; Overall Survival.

A CORRELATION OF PRE-OPERATIVE LYMPHOCYTES AND MONOCYTES RATIO WITH PROGNOSIS PATIENTS WITH OSTEOSARCOMA

Abstract: The pathogenesis cancer is affected by immune system and inflammation. In some neoplasm, the infiltration of mononuclear cells is an indicator of an excellent prognosis. An experimental trial proved that cytotoxic T cells (CTL) produce an effective antitumor immune response in vitro. The monocytes that enter the tissues (macrophages) produce TNF α which increases the ability of the invasion, angiogenesis and cancer cell motility. The purpose of this study was to investigate the ratio of lymphocyte monocyte as a predictor of osteosarcoma prognosis. The research was an analytical retrospective and data collection obtained from patients' medical records that have been diagnosed as Osteosarcoma at Haji Adam Malik Hospital in Medan. From 2011 to 2016, we obtained 41 patients who met the inclusion criteria. The ratio of lymphocyte-monocyte (LMR) derived from pre-surgery blood test. LMR cut-off value was determined by ROC curve and the Overall Survival was taken from surgery until the patients died. The mean age of the subjects is 22.41 ± 13.79 with 28 (68.3%) males, most of the tumours were located in the femur (52%) and as many as 36 patients died (87.8%). The LMR cut off obtained from the ROC curve was 2.34. There were 23 patients (56.1%) with LRLM. Bivariate analysis using chi-square test indicated no visible relationship between the pre operation LMR with the osteosarcoma

prognosis ($p = 0.083$). Kaplan Meier curve showed in HLMR, one year and two year survival were 0.5 and 0.38, respectively, whereas in LLMR, one year and two years survival were 0.38 and 0.08, respectively. The conclusion: There is no relationship between pre operation LMR with the prognosis of patients with osteosarcoma ($p = 0.083$) but the Kaplan Meier curve showed the overall survival of HLMR are better than the LLMR.

Keywords: Lymphocyte Monocyte Ratio; Overall Survival.

LATAR BELAKANG

Osteosarkoma merupakan tumor ganas primer pada tulang yang sering dijumpai. Data epidemiologi menunjukkan insidens yang tinggi dari osteosarkoma pada usia 10 – 20 tahun dan > 40 tahun (Ottaviani and Jaffe, 2009) (Bielack et al, 2009) Osteosarkoma merupakan keganasan ke delapan terbanyak dengan insidensi 4.4 per sejuta. Disamping peningkatan teknik diagnosis dan terapi osteosarkoma, tingkat ketahanan hidup 5 tahun yang masih sangat rendah dengan banyaknya relapse lokal maupun metastase merupakan masalah yang masih dihadapi dalam penyakit ini (Geller and Gorlick, 2010)

Saat ini indikator prognostik yang digunakan adalah Enneking kriteria dan kadar Alkaline fosfatase. Namun berdasarkan ini masih dijumpai *outcome* yang heterogen pada *staging* tumor yang sama (Patterson, 2008) (Enneking et al, 2003). Sistem imun manusia berperan penting dalam mekanisme anti tumor maupun tumorigenesis (Abbas et al, 2008) (Baratawidjaya and Rengganis, 2010) Beberapa penelitian melaporkan hubungan antara produksi sitokin dan marker inflamasi dengan prognosis pasien seperti trombositosis, leukositosis, rasio neutrofil-limfosit, rasio platelet-limfosit, dan rasio limfosit-monosit (Limmahakhun, 2011) (Jiang et al, 2015)

Rasio limfosit-monosit yang rendah preoperasi berhubungan dengan prognosis yang buruk pada pasien dengan kanker serviks dan beberapa jenis kanker yang lain (Chen et al, 2015) (Cho et al, 2014). Penelitian lain juga menggunakan rasio limfosit-monosit sebagai prediktor independen terhadap pasien dengan nasofaring karsinoma (Jiang et al, 2015).

Zhang, et al (2015) melaporkan bahwa rasio limfosit-monosit merupakan faktor prognostik yang baik pada pasien dengan karsinoma kandung kemih yang menjalani *radical cystectomy*. Pada penelitian ini akan dilihat hubungan antara rasio limfosit monosit pre operasi dengan prognosis pasien osteosarkoma.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini bersifat analitik retrospektif dengan sumber data adalah rekam medis pasien yang telah didiagnosa dengan Osteosarkoma di RSUP Haji Adam Malik Medan, Dimulai pada bulan Oktober hingga November 2016. Subjek Penelitian adalah penderita osteosarkoma yang dirawat di SMF Bedah Orthopaedi RSUP.H. Adam Malik Medan dari tahun 2011- Agustus 2016 yang memenuhi kriteria inklusi.

Kriteria inklusi yaitu tidak ada pemberian kemoterapi, radioterapi, dan transfusi darah sebelum pengambilan sampel darah, telah menjalani operasi,

tidak ada penyakit/ gangguan hematologi, tidak dijumpai infeksi dan hiperpireksia. Pasien dengandata rekam medis tidak lengkap dieksklusi.

Diagnosis osteosarkoma ditegakkan berdasarkan pemeriksaan histopatologi dan klasifikasi berdasarkan Enneking kriteria. Rasio limfosit monosit (RLM) adalah nilai limfosit dibagi nilai monosit yang didapatkan pada pemeriksaan hematologi pre operasi. *Cut-off* RLM ditentukan dengan kurva ROC dimana nilai ketahanan hidup total (*overall survival*) digunakan sebagai *end-point* maka nilai *cut-off* optimal dari RLM diambil pada nilai maksimal dari Youden index. Perbandingan antara variable kategorikal dilakukan dengan menggunakan *Chi-Square test*. Kurva *survival* dibuat dengan menggunakan kurva Kaplan-Meier.

HASIL PENELITIAN

Pada data awal terdapat 56 pasien yang didiagnosis dengan osteosarkoma, terdapat 15 subjek yang tidak memenuhi kriteria inklusi, sehingga jumlah sampel pada penelitian ini adalah 41 pasien. Pada tabel 1, dapat dilihat bahwa rerata usia subjek adalah 22.41 ± 13.79 dengan usia termuda adalah 6 tahun dan usia tertua adalah 75 tahun. Subjek dengan usia ≤ 20 tahun lebih banyak dibandingkan dengan usia > 20 tahun.

Tabel 1. Karakteristik Pasien Osteosarkoma

Karakteristik N%		
Usia (<i>mean</i> $\pm$ SD)	22.41 ± 13.79	
≤ 20 tahun	21	51.2
> 20 tahun	20	48.8
Jenis kelamin		
Laki-Laki	28	8.3
Perempuan	13	1.7

Lokasi tumor

Humerus	7	17.3
Femur	23	56.0
Tibia	10	24.3
Fibula	1	2.4

Metastasis

Metastasis (+)	25	1.0
Metastasis (-)	16	9.0

Stadium

Stage III	25	1.0
Stage I-II	16	9.0

Kemoterapi

Kemoterapi (+)	30	4.6
Kemoterapi (-)	11	5.4

Lokasi tumor terbanyak di femur dengan 22 subjek (52%) sementara operasi AKA (*AboveKnee Amputation*) terbanyak dilakukan yakni terhadap 30 pasien (73.3%). 25 subjek (61.0%) pasien dengan metastasis yang merupakan stadium III. Dari keseluruhan subjek, 30 subjek penelitian (74.6 %) menjalani kemoterapi.

Berdasarkan prognosis pasien, tampak bahwa pasien terbanyak adalah pasien dengan kematian sebanyak 36 subjek (87.8%). Pada analisis bivariat terlebih dahulu ditentukan nilai *cut-off* RLM. Berdasarkan *area under curve* pada kurva ROC diperoleh nilai *cut-off* RLM adalah 2.34. Berdasarkan nilai tersebut 23 subjek (56.1%) adalah *Low* RLM dan *High* RLM sebanyak 17 subjek (43.9%).

Chi-square test menunjukkan tidak ada hubungan antara RLM dengan prognosis pada pasien dengan osteosarkoma ($p=0.083$).

Pada kurva Kaplan Meier tampak prediksi *overall survival* pasien, dimana pada HRLM *one year survival* dan *two years survival* didapatkan masing-masing 0.5 dan 0.38 sedangkan pada LRLM nilai *one year survival* dan *two years survival* adalah 0.38 dan 0.08. Hal ini menunjukkan bahwa *one year survival* dan *two year survival* pada HRLM lebih

baik daripada LRLM. Tampak hubungan antara RLM dan prognosis pada pasien dengan osteosarkoma.

PEMBAHASAN

Rerata usia subjek penelitian adalah 22.41 ± 13.79 dengan usia ≤ 20 tahun lebih banyak dibandingkan dengan usia > 20 tahun sesuai dengan penelitian lain yang menyebutkan bahwa insidens yang tinggi dari osteosarkoma pada usia 10 – 20 tahun dan > 40 tahun. (Abbas et al, 2008) (Jiang et al, 2015) (Errol, 2005). Pada penelitian lain disebutkan bahwa Osteosarkoma dapat terjadi pada rentang usia 2 sampai 92 tahun, tetapi paling sering terjadi pada dekade kedua (60%) dan dekade ketujuh (10%). (Ta et al, 2009) Puncak pertama pada usia 10 – 20 tahun dan puncak kedua pada usia 60 tahun (Salter, 1999).

Tabel 2. Distribusi RLM Berdasarkan Usia, Jenis Kelamin, Metastasis, Stadium, Kemoterapi dan Lokasi Tumor

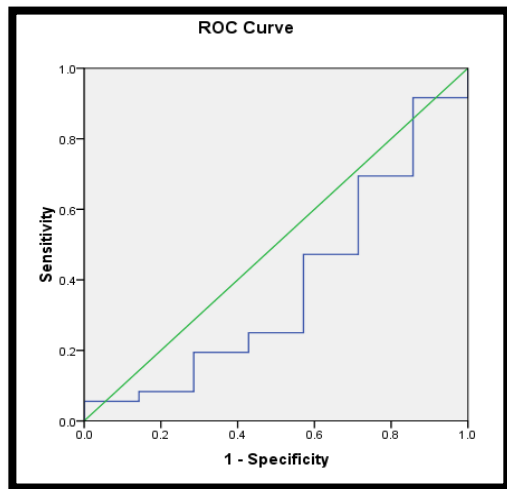
Variabel	Low RLM	High RLM
Usia 0-20 tahun	15	6
Usia > 20 tahun	8	12
Laki-laki	18	10
Perempuan	5	8
Metastasis (+)	16	9
Metastasis (-)	7	9
Stage I-II	7	9
Stage III	16	9
Kemoterapi (+)	16	14
Kemoterapi (-)	7	4

Lokasi tumor yang banyak di femur bersesuaian dengan penelitian Bielack yang menyebutkan bahwa osteosarkoma biasanya terdapat pada metafisis tulang panjang di mana lempeng pertumbuhannya (*epiphyseal growth plate*) sangat aktif, yaitu pada distal femur, proksimal tibia/fibula, proksimal humerus dan pelvis (Bielack et al, 2009). Osteosarkoma intraosseus umumnya terjadi di tulang panjang anggota tubuh dekat lempeng pertumbuhan metafiseal. Paling sering dijumpai pada femur (42%

dengan tujuh puluh lima persennya pada distal), tibia (19% dengan delapan puluh persennya berada di tibia proksimal), humerus (10% dengan sembilan puluh persennya berada di humerus proksimal), tengkorak atau rahang (8%) dan pelvis (8%) (Geller and Gorlick, 2010) (Patterson, 2008) (Enneking et al, 2003) (Salter, 1999).

Pasien terbanyak dengan stadium III dan metastase yaitu sebanyak 25 subjek penelitian (61.0%), berbeda dengan penelitian Liu, yang menyebutkan bahwa stadium klinis I-II lebih banyak yaitu 51.4%.¹⁶ Ini dimungkinkan karena penelitian dilakukan di RS. Haji Adam Malik yang merupakan rumah sakit rujukan tersier. Sementara kondisi pasien dengan kemoterapi yaitu sebanyak 30 subjek penelitian (74.6 %) sesuai dengan penelitian dari Liu dengan pasien kemoterapi sebesar 50.5% menandakan kemoterapi merupakan modalitas terapi yang digunakan dalam mengatasi osteosarkoma (Liu et al, 2015) (Ubukata et al, 2010).

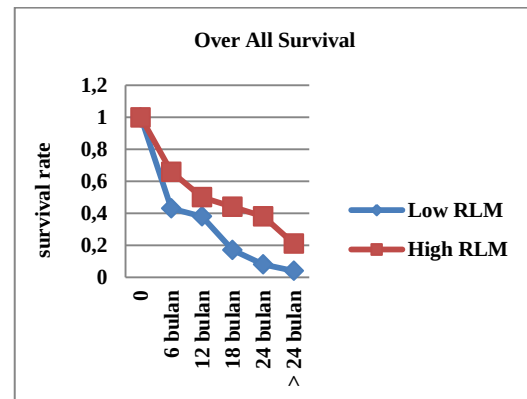
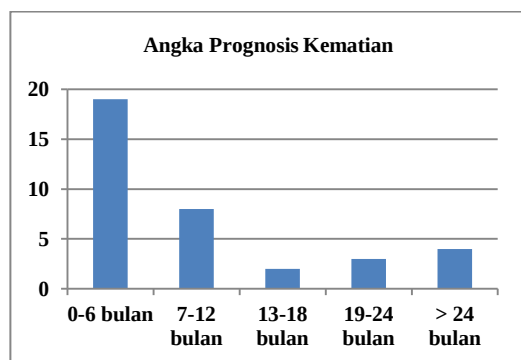
Gambaran yang diperoleh dari kurva Kaplan Meier yang menunjukkan angka *overall survival* pada HRLM lebih baik dibandingkan LRLM, sesuai dengan penelitian Tao Liu, dkk yang melaporkan bahwa RLM pre operasi yang rendah berhubungan prognosis yang buruk. Pada penelitiannya didapatkan nilai cut-off RLM pre operasi sebesar 3.34 dari total 327 pasien osteosarkoma yang diteliti (Liu et al, 2015).



Gambar 1. Kurva ROC

KETERBATASAN PENILAIAN

Pada penelitian ini target sampel minimal tidak terpenuhi. Terdapat sebagian pasien osteosarkoma yang tidak dapat dihubungkan sehingga ada beberapa data yang tidak diperoleh. Pada penelitian ini juga tidak dilakukan homogenitas data sehingga dapat menimbulkan bias pada hasil penelitian.



Gambar 2. Distribusi subjek penelitian berdasarkan prognosis kematian dan gambarannya pada Kurva Kaplan Meier

KESIMPULAN

Walaupun analisis bivariat menyatakan tidak ada hubungan antara RLM dengan prognosis pasien osteosarkoma di RSUP. Haji Adam Malik Medan dengan nilai $p = 0.083$ namun kurva *survival* dengan jelas menunjukkan *one year survival* dan *two year survival* pada HRLM lebih baik daripada LRLM. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan mengontrol 122 Faktor resiko lain yang dapat mempengaruhi hasil dan melakukan analisa multivariate dalam menilai prognosis pada pasien osteosarkoma.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Immunology oncology In Cellular and Molecular Immunology. Int. Ed. Philadelphia: Saunder; 2008. p.458-72.
- Baratawidjaya KG, Rengganis I. Immunologi Tumor Dalam Immunologi Dasar. Ed. 10. Jakarta: Balai Penerbit FK-UI; 2010. p.242-78.

- Bielack, S., Carrle, D. and Casali, P.G. (2009) Osteosarcoma: ESMO clinical recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 20(Suppl. 4), 137–39.
- Chen, L., Zhang, F., Sheng, X.G. and Zhang, S.Q. (2015) Decreased pretreatment lymphocyte/monocyte ratio is associated with poor prognosis in stage Ib1–IIa cervical cancer patients who undergo radical surgery. *Onco. Targets Ther.* 8, 1355–62.
- Cho, I.R., Park, J.C., Park, C.H., et al. (2014) Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker to predict chemotherapeutic response and survival outcomes in metastatic advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 17 (4), 703–10.
- Enneking, W.F., Spanier, S.S. and Goodman, M.A. (1980) A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2003(415), 4–18.
- Errol, Saukani. Osteosarcoma Dalam Neoplasma Tulang. Jakarta: PT. Puspa Galaksi Mega; 2005. p. 27-34.
- Frassica, Frank J, Frassica, Deborah A, McCarthy, Edward F. Orthopaedic pathology. In: Miller, Mark D, editors. Review of orthopaedics. 4th ed. Philadelphia: Saunder; 2004.p.440-58.
- Geller D.S and Gorlick R, “Osteosarcoma: a review of diagnosis, management, and treatment strategies,” *Clinical Advances in Hematology & Oncology*, vol. 8, no. 10, pp. 705–18, 2010.
- Jiang, R., Cai, X.Y., Yang, Z.H., et al. (2015) Elevated peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio predicts a favorable prognosis in the patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Chin. J. Cancer.* 34 (1), 23.
- Limmahakhun S, Pothacharoen P, Theera-Umpon N et al., “Relationship between serum biomarker levels and clinical presentation of human osteosarcomas,” *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, vol. 12, no. 7, pp. 1717–22, 2011.
- Liu T, Fang X.C, Ding Z, Sun ZG. (2015) Pre-operative lymphocyte-to-monocyte ratio as a predictor of overall survival in patients suffering from osteosarcoma. Elsevier. *FEBS Open Bio* 5(2015), 682-87.
- Ottaviani G, Jaffe N, The epidemiology of osteosarcoma, *Cancer Treat. Res.* 2009, 152:3-13.
- Patterson FR. 2008. Osteosarcoma. In: Timothy AD, editor. *Orthopaedic Surgery essential. Oncology and basic science*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.p.177-87.
- Salter, Robert B. Textbook of disorders and injuries of the musculoskeletal system. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.p.400-3.
- Ta H.T, Dass C.R, Choong P.F, and D.E. Dunstan, “Osteosarcoma treatment: state of the art,” *Cancer and Metastasis Reviews*, vol. 28, no. 1-2, pp. 247–63, 2009.
- Ubukata, H., Motohashi, G., Tabuchi, T., Nagata, H. and Konishi, S. (2010) Evaluations of interferon-gamma/interleukin-4 ratio and neutrophil/lymphocyte ratio as prognostic indicators in gastric cancer patients. *J. Surg. Oncol.* 102 (7), 742–47.
- Zhang G.M, Zhu Y, L. Luo et al., (2015) Preoperative lymphocyte-monocyte and platelet-lymphocyte ratios as predictors of overall survival in patients with bladder cancer undergoing radical cystectomy. *Tumour Biol.*, 20.