



Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit dan Rasio Platelet Limfosit dengan Stadium Kanker Payudara di RSUD Dr. Pirngadi Medan Periode Januari - Desember 2022

Nurul Razoki Yonianda Panjaitan^{1*}, Adi Rizka², Khairunnisa³

¹Mahasiswa Profesi Dokter, Universitas Malikussaleh, Indonesia

²Departement Bedah, RSUD Cut Meutia, Lhokseumawe, Indonesia

³Departement Histologi, RSUD Cut Meutia, Lhokseumawe, Indonesia

*Penulis Korespondensi: nurulrazokiyonianda@gmail.com

Abstract. Cancer is the main cause of death in the world, in 2020 approximately 10 million deaths were recorded due to cancer. Based on estimates Globocan, International Agency for Research on Cancer (IARC) In 2020, breast cancer ranks first in the most frequently diagnosed cancer cases with a total incidence of 2.3 million new cases and 685,000 deaths. The neutrophil lymphocyte ratio and the platelet lymphocyte ratio are inflammatory markers that are easy to measure. NLR and PLR can predict cancer development in relation to stage. The higher the NLR and PLR values, the higher the level of development and the worse the degree of cell differentiation. This study aims to determine the relationship between the neutrophil lymphocyte ratio and the platelet lymphocyte ratio with the stage of breast cancer in RSUD DR. The research is analytical research with design cross-sectional against 64 respondents. Samples were taken by technique total sampling. Data were collected using secondary data from medical records and analyzed using the Spearman correlation test. The results of the study showed that the value of data on the ratio of neutrophil lymphocytes to the stage of breast cancer was $p=0.003$, data on the ratio of platelet lymphocytes to the stage of breast cancer was found to be $p=0.002$. The conclusion of this study is that there is a relationship between the neutrophil lymphocyte ratio and the platelet lymphocyte ratio with the stage of breast cancer.

Keywords: Breast Cancer; Inflammatory Markers; NLR; PLR; Stage.

Abstrak. Kanker merupakan penyebab utama kematian di dunia, pada tahun 2020 tercatat kurang lebih 10 juta kematian yang diakibatkan oleh kanker. Berdasarkan estimasi Globocan, International Agency for Research on Cancer (IARC) pada tahun 2020, kanker payudara menempati urutan pertama kasus kanker yang paling sering didiagnosis dengan total insiden mencapai 2,3 juta kasus baru dan 685.000 kematian. Rasio neutrofil limfosit dan rasio platelet limfosit merupakan penanda inflamasi yang mudah diukur. NLR dan PLR dapat memprediksi perkembangan kanker yang berkaitan dengan stadium. Semakin tinggi nilai NLR dan PLR, semakin tinggi tingkat perkembangannya dan semakin buruk derajat diferensiasi selnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan rasio neutrofil limfosit dan rasio platelet limfosit dengan stadium kanker payudara di RSUD DR. Penelitian merupakan penelitian analitik dengan desain cross-sectional terhadap 64 responden. Sampel diambil dengan teknik total sampling. Pengumpulan data menggunakan data sekunder dari rekam medik dan dianalisis menggunakan uji korelasi spearman. Hasil penelitian menunjukkan nilai data rasio neutrofil limfosit dengan stadium kanker payudara didapatkan $p=0,003$, data rasio platelet limfosit dengan stadium kanker payudara didapatkan $p=0,002$. Kesimpulan dari penelitian ini adalah menunjukkan bahwa terdapat hubungan rasio neutrofil limfosit dan rasio platelet limfosit dengan stadium kanker payudara.

Kata Kunci : Kanker Payudara; NLR; Penanda Inflamasi; PLR; Stadium.

1. LATAR BELAKANG

Kanker payudara merupakan suatu penyakit neoplasma ganas ditandai dengan pertumbuhan berbagai sel abnormal pada jaringan payudara yang tumbuh dan berkembang secara cepat dan tidak terkendali (Mardiah, 2021). Di Indonesia, sampai saat ini kanker payudara masih menjadi keganasan terbanyak dari seluruh penderita kanker pada wanita dan penyebab kedua dari seluruh kematian.

Pada tahun 2020, kasus kanker payudara di Indonesia mencapai 65.858 kasus dan 22.430 kematian. Diperkirakan kasus ini akan semakin meningkat tiap tahunnya (Deanasa, 2022; International Agency, 2020). Sel-sel tersebut dapat menyebar ke jaringan tubuh yang lain disebut dengan metastasis (Dwi, 2019). Lokasi paling sering terjadinya metastasis pada kanker payudara diantaranya otak (5-10%), paru dan pleura (15-20%), hati (5-15%), tulang (20-60%), dan metastasis lokal/regional (20- 40%) (Rizka, 2022). Dalam proses perkembangan metastasis sel kanker, neutrofil berperan sebagai tumor promoting leukocytes dalam kaskade metastatik sebagai efektor angiogenesis yang menyebabkan sel tumor dan sel endotel masuk ke dalam aliran darah, sehingga berperan dalam mengubah rute respon inflamasi menjadi respon tumor langsung. Oleh karena itu, peningkatan neutrofil dapat mewakili bukti adanya peradangan terkait perkembangan tumor (Purwati, 2022).

Platelet telah terbukti memainkan peran dalam neoplasma dan berkontribusi terhadap pertumbuhan, penyebaran, dan metastasis tumor lokal (Giannakeas, 2022). Platelet dapat meningkatkan perkembangan tumor melalui proses angiogenesis dan melindungi sel tumor dari respon imun anti tumor. Platelet akan menempel pada sel endotel di pembuluh darah dan menjadi perantara untuk ekstrasvasi sel tumor dari aliran darah ke tempat metastatik. Dengan demikian, keadaan proinflamasi dapat merangsang peningkatan platelet (trombositosis) (Gusti, 2020; Farag, 2023).

Rasio neutrofil limfosit secara umum meningkat terjadi pada pasien dengan yang lebih lanjut atau agresif, menunjukkan adanya peningkatan ukuran tumor, tahap nodul, dan jumlah lesi metastatik. Penelitian sebelumnya menyebutkan terdapat hubungan langsung antara nilai NLR di atas 2,5 dengan ukuran tumor, usia muda (<40 tahun), dan kanker payudara. Penelitian yang dilakukan oleh Sambasi-vaiah et al. menyebutkan NLR pasien kanker stadium lanjut terbukti lebih tinggi dibandingkan dengan NLR pasien kanker stadium awal (Wiranata, 2020; Ayu, 2022, Ningsih, 2018). Namun, penelitian yang dilakukan di RSUP H. Adam Malik Medan pada tahun 2019 menunjukkan bahwa peningkatan rasio neutrofil limfosit tidak berhubungan secara statistik dengan peningkatan stadium kanker payudara. Di sisi lain, sumber informasi terkait hubungan antara nilai NLR dan PLR sebelum pengobatan dengan stadium kanker payudara masih terbatas. Berdasarkan pengambilan data awal yang dilakukan di RSUD Dr. Pirngadi Medan periode Januari-Desember 2023 diketahui pasien kanker payudara sebanyak 100 orang. Oleh sebab itu, peneliti ingin mengetahui hubungan antara rasio neutrofil limfosit dan rasio platelet limfosit dengan stadium kanker payudara di RSUD Dr. Pirngadi Medan Periode Januari - Desember 2022

2. METODE PENELITIAN

Jenis penelitian yang digunakan adalah jenis penelitian analitik observasional dengan menggunakan pendekatan potong lintang (cross sectional) dengan menggunakan data sekunder berupa rekam medis pasien kanker payudara untuk mengetahui hubungan rasio neutrofil limfosit dan rasio platelet limfosit terhadap stadium pasien kanker payudara di RSUD Dr. Pirngadi Medan Periode Januari - Desember 2022. Penelitian ini dilakukan pada bulan Juli-Agustus 2023 dengan sampel sebanyak 64 sampel dengan menggunakan metode *total sampling*. Instrumen yang digunakan data sekunder dari rekam medik pada pasien kanker payudara yang dirawat di RSUD Dr. Pirngadi Medan. Data yang telah di dapatkan dari rekam medik akan disajikan dalam bentuk tabel dan dipaparkan secara deskriptif. Data yang dikumpulkan akan dianalisis menggunakan uji korelasi spearman dan diolah menggunakan Software Statistical Package for School Science (SPSS)

3. HASIL

Tabel 1. Karakteristik Responden.

Karakteristik	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Usia (tahun)		
Remaja	0	0.0
Dewasa awal	1	1.6
Dewasa akhir	24	37.5
Lansia awal	28	43.8
Lansia akhir	11	17.2
Stadium		
Stadium I	0	0.0
Stadium II	24	37.5
Stadium III	29	45.3
Stadium IV	11	17.2

Tabel 1 menunjukkan bahwa distribusi usia terbanyak oleh lansia awal (43,8 %) dan paling sedikit adalah dewasa awal (1,6%). stadium kanker payudara sebagian besar berada pada stadium III sebanyak 29 orang (45,3%), untuk stadium II sebanyak 24 orang (37,5%), stadium IV sebanyak 11 orang (17,2%), sedangkan paling sedikit adalah stadium I sebanyak 0 orang.

Tabel 2. Gambaran Jumlah Neutrofil.

Jumlah neutrophil	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Rendah	5	7.8
Normal	33	51.6
Tinggi	26	40.6
Total	64	100.0

Berdasarkan tabel 2 untuk jumlah neutrofil kategori tinggi sebanyak 26 orang (40,6%), sedangkan jumlah neutrofil paling sedikit adalah kategori rendah sebanyak 5 orang (7,8%).

Tabel 3. Gambaran Jumlah Limfosit.

Jumlah limfosit	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Rendah	24	37.5
Normal	38	59.4
Tinggi	2	3.1
Total	64	100.0

Berdasarkan tabel 3 diatas menunjukkan bahwa jumlah limfosit kategori rendah sebanyak 24 orang (37,5%), dan jumlah limfosit paling sedikit adalah kategori tinggi sebanyak 2 orang (3,1%).

Tabel 4. Gambaran Jumlah Platelet.

Jumlah limfosit	Frekuensi (n)	Persentase (%)
Rendah	24	37.5
Normal	38	59.4
Tinggi	2	3.1
Total	64	100.0

Berdasarkan tabel 4 diatas menunjukkan bahwa jumlah platelet kategori tinggi sebanyak 9 orang (14,1%), dan jumlah platelet paling sedikit adalah kategori rendah sebanyak 8 orang (12,5%).

Tabel 5. Crosstabulation Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit dengan Stadium Kanker Payudara.

NLR	Stadium kanker payudara				Total
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Normal	0 (0%)	17 (26.6%)	14 (21.9%)	4 (6.3%)	35 (54.7%)
Tidak normal	0 (0%)	7 (10.9%)	15 (23.4%)	7 (10.9%)	29 (45.3%)
Total	0 (0%)	24 (37.5%)	29 (45.3%)	11 (17.2%)	64 (100%)

Berdasarkan tabel 5 diatas menunjukkan bahwa rasio neutrofil limfosit kategori normal mayoritas berada pada stadium II sebanyak 17 orang (26,6%) dan rasio neutrofil limfosit kategori tidak normal mayoritas berada pada stadium III sebanyak 15 orang (23,4%).

Tabel 6. Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit dengan Stadium Kanker Payudara.

Variabel	p-value	Nilai Korelasi Rank Spearman
Rasio Neutrofil Limfosit dengan Stadium Kanker Payudara	0.035	0.264

Berdasarkan tabel 6 diatas menunjukkan bahwa uji korelasi Spearman rank didapatkan nilai signifikan p value sebesar 0,003 ($\alpha < 0,05$) dengan nilai correlation coefficient yaitu $r = +0.264$. Hal ini menyatakan terdapat hubungan antara rasio neutrofil limfosit dan stadium kanker payudara dengan kategori korelasi yang lemah.

Tabel 7. Crosstabulation Hubungan Rasio Platelet Limfosit dengan Stadium Kanker Payudara.

PLR	Stadium kanker payudara				Total
	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Normal	0 (0%)	13 (20.3%)	6 (9.4%)	3 (4.7%)	22 (34.4%)
Tidak normal	0 (0%)	11 (17.2%)	23 (35.9%)	8 (12.5%)	42 (65.6%)
Total	0 (0%)	24 (37.5%)	29 (45.3%)	11 (17.2%)	64 (100%)

Berdasarkan tabel 7 diatas menunjukkan bahwa rasio platelet limfosit kategori normal mayoritas berada pada stadium II sebanyak 13 orang (20,3%) dan rasio platelet limfosit kategori tidak normal mayoritas berada pada stadium III sebanyak 23 orang (35,9%).

Tabel 8. Hubungan Rasio Platelet Limfosit dengan Stadium Kanker Payudara.

Variabel	p-value	Nilai Korelasi Rank Spearman
Rasio Platelet Limfosit dengan Stadium Kanker Payudara	0.029	0.273

Tabel 8 menunjukkan pada uji korelasi Spearman rank didapatkan nilai signifikan p value sebesar 0,02 ($\alpha < 0,05$) dengan nilai correlation coefficient yaitu $r = +0.273$ yang menyatakan bahwa terdapat hubungan antara rasio platelet limfosit dengan stadium kanker payudara dengan kategori lemah

4. PEMBAHASAN

Hasil penelitian pada Tabel 1 menunjukkan bahwa distribusi responden dari 64 orang berdasarkan usia paling banyak ditemukan pada kelompok lansia awal (46-55 tahun) yaitu sebanyak 28 orang (43,8%). Hasil penelitian ini sesuai dengan teori yang menyatakan semakin bertambahnya usia seseorang maka semakin meningkat risiko terkena kanker payudara. Hal tersebut disebabkan karena pada usia lanjut biasanya terjadi penurunan daya tubuh sehingga rentan terkena suatu penyakit, termasuk kanker payudara (Rahayu, 2018). Selain itu, semakin tua seorang wanita, sel-sel lemak di payudara cenderung akan menghasilkan enzim aromatase dalam jumlah yang besar, yang pada akhirnya akan meningkatkan kadar estrogen lokal. Estrogen yang diproduksi secara lokal inilah yang diyakini berperan dalam memicu kanker payudara pada wanita pasca menopause (Puspa., 2021).

Hasil penelitian pada Tabel 1 menunjukkan bahwa stadium kanker payudara sebagian besar berada pada stadium III sebanyak 29 orang (45,3%). Terdapat kesesuaian antara teori dan hasil penelitian, di mana ditemukan lebih dari 80% pasien kanker payudara terlambat melakukan pemeriksaan awal ke pelayanan kesehatan di Indonesia. Rata-rata pasien kanker payudara terdiagnosis saat telah mencapai stadium III dan IV, hal tersebut dikarenakan oleh sebagian besar pasien menunda melakukan pemeriksaan dan pengobatan lebih dari enam bulan.

Penyebab lain yang menyebabkan wanita terlambat melakukan pemeriksaan kanker diantaranya, kurangnya pengetahuan, jarak menuju tempat pelayanan kesehatan yang jauh, serta tidak merasakan gejala (Yuswar, 2018).

Hasil penelitian pada Tabel 2, menunjukkan distribusi jumlah neutrofil pasien kanker payudara terbanyak adalah kategori normal sebanyak 33 orang (51,6%), untuk jumlah neutrofil kategori tinggi sebanyak 26 orang (40,6%), sedangkan jumlah neutrofil paling sedikit adalah kategori rendah sebanyak 5 orang (7,8%).

Berdasarkan teorinya, neutrofil merupakan penanda utama peradangan kronis pada kanker. Neutrofil melepaskan berbagai sitokin dan kemokin ke dalam lingkungan mikro tumor. Produksi sitokin dan kemokin ini berbeda pada tiap rangsangan. Dalam lingkungan mikro tumor, neutrofil cenderung mengeluarkan faktor pro-tumor seperti TGF- β untuk merubah sel-sel menjadi fenotip pro-kanker. Pada kanker payudara, neutrofil melepaskan oncostatin M (anggota superfamili interleukin-6) yang mendorong perkembangan tumor dengan memfasilitasi angiogenesis dan metastasis melalui induksi ekspresi VEGF dan peningkatan potensi invasif sel kanker (Xiong, 2021).

Berdasarkan Tabel 3, distribusi jumlah limfosit pasien kanker payudara terbanyak adalah kategori normal sebanyak 38 orang (59,4%), untuk jumlah limfosit kategori rendah sebanyak 24 orang (37,5%), dan jumlah limfosit paling sedikit adalah kategori tinggi sebanyak 2 orang (3,1%). Berdasarkan teorinya, distribusi limfosit pada kanker terjadi karena adanya faktor immunosupresi. Pada kondisi immunosupresi sel kanker memperoleh kekebalan terhadap serangan sel imun yang mengakibatkan limfosit dan sel imun adaptif lainnya tak mampu mengenali sel kanker. Hal tersebut yang akan menyebabkan proliferasi limfosit tidak terjadi sehingga pada pasien kanker didapatkan limfosit yang menurun (Prakoeswa, 2020).

Hasil penelitian pada Tabel 4 menunjukkan distribusi jumlah platelet pasien kanker payudara terbanyak adalah kategori normal sebanyak 47 orang (73,4%), untuk jumlah platelet kategori tinggi sebanyak 9 orang (14,1%), dan jumlah platelet paling sedikit adalah kategori rendah sebanyak 8 orang (12,5%). Berdasarkan teorinya, platelet dapat mencerminkan proses inflamasi dan memainkan peran penting dalam mempengaruhi potensi metastasis sel tumor melalui beberapa jalur biologis. Pertama, platelet dapat mensekresi faktor pertumbuhan seluler termasuk faktor pertumbuhan turunan trombosit, faktor pertumbuhan endotel vaskular, yang dapat merangsang angiogenesis dan pertumbuhan tumor. Kedua, platelet dapat berkontribusi pada adhesi stabil sel tumor ke endotel dan transmigrasi sel tumor keluar dari pembuluh darah. Ketiga, platelet juga dapat meningkatkan pembentukan stroma tumor dengan mendorong migrasi sel-sel inflamasi. Selain itu, platelet dapat memfasilitasi metastasis sel tumor dengan menghambat pembersihan sel tumor melalui imunitas yang diperantarai sel. Dengan demikian, jumlah platelet yang tinggi dapat berkorelasi dengan prognosis yang buruk pada kanker payudara (Haemmerle, 2018).

Hasil penelitian pada Tabel 6 menunjukkan pada uji korelasi Spearman rank didapatkan nilai signifikan *p value* sebesar 0,003 ($\alpha < 0,05$) dan nilai *correlation coefficient* yaitu $r = +0.369$. Hal ini menyatakan terdapat hubungan atau korelasi yang signifikan antara rasio neutrofil limfosit dan stadium kanker payudara, kemudian untuk tingkat kekuatan dari hubungan dapat dilihat dari koefisien korelasi sebesar 0,369 maka dinyatakan bahwa kekuatan korelasi ini lemah. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Guthrie tahun 2013, Fezzeh tahun 2017, Gago tahun 2020, dan Sarosh tahun 2023 menyimpulkan bahwa terdapat hubungan yang signifikan antara NLR dengan stadium kanker payudara yang menunjukkan bahwa NLR meningkat pada pasien dengan penyakit yang lebih lanjut atau agresif dibuktikan dengan peningkatan stadium (Greme, 2013; Keramati, 2017; Gago, 2020; Jadoon, 2023).

Tabel 5 menunjukkan hasil hubungan rasio neutrofil limfosit dengan stadium kanker payudara. Berdasarkan tabel tersebut, rasio neutrofil limfosit kategori normal mayoritas berada pada stadium II sebanyak 17 orang (26,6%) dan rasio neutrofil limfosit kategori tidak normal mayoritas berada pada stadium III sebanyak 15 orang (23,4%). Pasien kanker payudara dengan peningkatan NLR memiliki neutrofil yang tinggi dan limfosit yang rendah, hal tersebut menunjukkan bahwa keseimbangan yang mendukung respon inflamasi protumor dan berkaitan dengan hasil keluaran yang buruk. Peningkatan NLR dalam perkembangan tumor disebabkan oleh interaksi antara tumor, pembuluh darah, dan sel imun atau inflamasi pada pasien kanker. Inflamasi kronis turut serta memainkan peran penting dalam proses perkembangan, pertumbuhan, dan progresivitas tumor (Iskandar, 2023)

Hasil penelitian pada Tabel 8 menunjukkan pada uji korelasi Spearman rank didapatkan nilai signifikan *p value* sebesar 0,02 ($\alpha < 0,05$) dengan nilai *correlation coefficient* yaitu $r = +0.273$. Hal ini menyatakan terdapat hubungan atau korelasi yang signifikan antara rasio platelet limfosit dan stadium kanker payudara, kemudian untuk tingkat kekuatan dari hubungan dapat dilihat dari koefisien korelasi sebesar 0,273 maka dinyatakan bahwa kekuatan korelasi ini lemah. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Sinta menyatakan terdapat hubungan yang bermakna antara PLR dengan stadium kanker payudara. Penelitian yang dilakukan oleh Qianyi Lu tahun 2018, Gong tahun 2022, dan Yersal tahun 2017 melaporkan persentase pasien stadium lanjut lebih tinggi pada kelompok PLR yang tinggi (Liu, 2018; Gong, 2022; Yersal, 2017). Tabel 7 menunjukkan hasil hubungan rasio platelet limfosit dengan stadium kanker payudara.

Berdasarkan tabel tersebut, rasio platelet limfosit kategori normal mayoritas berada pada stadium II sebanyak 13 orang (20,3%) dan rasio platelet limfosit kategori tidak normal mayoritas berada pada stadium III sebanyak 23 orang (35,9%). Hubungan antara PLR dan karakteristik klinisopatologis, termasuk stadium tumor, metastasis kelenjar getah bening, dan metastasis jauh, yang menunjukkan dasar yang kuat untuk menentukan stadium tumor payudara. Peningkatan PLR ini terjadi dikarenakan platelet turut mendukung perkembangan tumor dengan melindungi sel tumor dari sel pembunuh alami dan memproduksi faktor angiogenik dan pertumbuhan, termasuk pertumbuhan endotel vaskular dan faktor pertumbuhan turunan trombosit (Lukasiewicz, 2021)

5. KESIMPULAN

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara rasio neutrofil limfosit dan rasio platelet limfosit dengan stadium kanker payudara dengan kategori lemah sehingga rasio neutrofil limfosit dan rasio platelet limfosit belum bisa dijadikan sebagai biomarker pada kanker payudara. Namun, ditemukan rasio neutrofil limfosit dan rasio platelet limfosit yang meningkat pada stadium lanjut.

DAFTAR REFERENSI

- Ayu, D., Nastiti, W., Agung, W., Cahyawati, S. N., & Panghiyangani, R. (2022). Korelasi rasio neutrofil limfosit dengan lama rawat inap: Studi pada pasien lanjut usia di ruang rawat penyakit dalam RSUD Ulin Banjarmasin. *Homeostatis*, 5(1), 127–134
- Deanasa, R. S., Umar, M., & Fitri, A. D. (2022). Overall survival for stage III breast cancer patients at Dr. Mohammad Hoesin General Hospital Palembang and the influencing factors. *Indonesian Journal of Cancer*, 16(4), 231–234
- Dwi, E., Sihite, O., Nurchayati, S., Hasneli, Y., et al. (2019). Gambaran tingkat pengetahuan tentang kanker payudara dan perilaku pemeriksaan payudara sendiri (SADARI). *Jurnal Ners Indonesia*, 10(1), 8–20.
- Farag, C. M., Antar, R., Akosman, S., Ng, M., & Whalen, M. J. (2023). What is hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet (HALP) score? A comprehensive literature review of HALP's prognostic ability in different cancer types. *Oncotarget*, 4(2), 33–38.
- Gago-Dominguez, M., Matabuena, M., Redondo, C. M., Patel, S. P., Carracedo, A., Ponte, S. M., et al. (2020). Neutrophil to lymphocyte ratio and breast cancer risk: Analysis by subtype and potential interactions. *Scientific Reports*, 10(1).
- Giannakeas, V., Kotsopoulos, J., Brooks, J. D., Cheung, M. C., Rosella, L., Lipscombe, L., et al. (2022). Platelet count and survival after cancer. *Cancers*, 14(3).
- Gong, Z., Xin, R., Li, L., Lv, L., & Wu, X. (2022). Platelet-to-lymphocyte ratio associated with the clinicopathological features and prognostic value of breast cancer: A meta-analysis. *International Journal of Biological Markers*, 37, 339–348.

- Graeme, J. K., Guthrie, A., Kac, B., Csdr, A., Pgh, A., Dcm, A., & Sjc. (2013). The systemic inflammation-based neutrophil–lymphocyte ratio: Experience in patients with cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 88(1), 218–230.
- Gusti, I., Ari, N., Satriya Wibawa, A., Bagus Suryawisesa, I., Ketut Widiana, I., Gede, I., et al. (2020). Hubungan antara platelet lymphocyte ratio (PLR) dengan sub tipe kanker payudara pada pasien kanker payudara di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah, Denpasar. *Intisari Sains Medis*, 11(3), 1475–1481.
- Haemmerle, M., Stone, R. L., Menter, D. G., Afshar-Kharghan, V., & Sood, A. K. (2018). The platelet lifeline to cancer: Challenges and opportunities. *Cancer Cell*, 33, 965–983.
- International Agency for Research on Cancer. (2020). *The global cancer observatory: Breast* (pp. 1–2)
- Iskandar, M., Tendean, M., Salem, B., & Langi, F. G. (2023). Korelasi antara neutrophil-to-lymphocyte ratio dan kadar carcinoembryonic antigen pra-pasca operasi pada kanker kolorektal. *Medical Scope Journal*, 5(2), 270–278.
- Jadoon, S. K., Soomro, R., Ahsan, M. N., Khan, R. M. I., Iqbal, S., Yasmin, F., et al. (2023). Association of neutrophil-to-lymphocyte ratio with clinical, pathological, radiological, laboratory features and disease outcomes of invasive breast cancer patients: A retrospective observational cohort study. *Medicine*, 102(20), E33811.
- Keramati, M. R., Elyasinia, F., Keramati, M. R., Ahmadi, F., Rezaei, S., Ashouri, M., et al. (2017). Neutrophil-lymphocyte ratio in different stages of breast cancer. *Acta Medica Iranica*, 55.
- Lu, Q., Qin, T., Xu, F., Zeng, Y., Xia, W., Zheng, Q., et al. (2018). Clinical implication of platelet-lymphocyte ratio and PD-L1 in breast cancer patients. *Translational Cancer Research*, 7(3), 659–667.
- Łukasiewicz, S., Czezelewski, M., Forma, A., Baj, J., Sitarz, R., & Stanisławek, A. (2021). Breast cancer—Epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—An updated review. *Cancers*, 13.
- Mardiah, H., Ginting, R. N. A., Rahmadhany, H., & Sitorus, E. R. D. (2021). Correlation between age and body mass index (BMI) with histopathological features of breast cancer patients in RSUP Haji Adam Malik Medan. *Indonesian Journal of Cancer*, 15(2), 46.
- Ningsih, I., Fallo, Y., Sidharta, R. A., & Gunawan, L. S. (2018). Korelasi antara neutrophil lymphocyte ratio dengan stadium kanker pada pasien kanker payudara. *Biomedika*, 9(2), 63–69.
- Prakoeswa, F. R. (2020). Peranan sel limfosit dalam imunologi: Artikel review. *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 2(4), 525–537.
- Purwati, E., Indriani, V., & Permatasari, O. (2022). Hubungan antara rasio neutrofil-limfosit terhadap kejadian metastasis intraperitoneal pada pasien karsinoma musinosum ovari di RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo tahun 2017–2020. *Indonesian Journal of Obstetrics & Gynecology Science*, 5(2), 76–83.
- Puspa Ningrum, M., & Sri Ratna Rahayu, R. (2021). Determinan kejadian kanker payudara pada wanita usia subur (15–49 tahun). *IJPHN*, 1(3), 362–370.

- Rahayu, S. A., & Arania, R. (2018). Hubungan usia dan paritas dengan kejadian kanker payudara di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung tahun 2017. *Jurnal Ilmu Kedokteran dan Kesehatan*, 5(1), 44–50.
- Rizka, A., Khalilul Akbar, M., & Putri, N. A. (2022). Carcinoma mammae sinistra T4BN2M1 metastasis pleura. *Averrous: Jurnal Kedokteran dan Kesehatan Malikussaleh*, 8(1), 23–31.
- Wiranata, S., Anjani, I. A. W., Saputra, I. P. G. S., Sadvika, I. G. A. S., Prabawa, I. P. Y., Supadmanaba, I. G., et al. (2020). Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio as a stage determination in breast cancer. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 8(B), 1058–1063.
- Xiong, S., Dong, L., & Cheng, L. (2021). Neutrophils in cancer carcinogenesis and metastasis. *Journal of Hematology and Oncology*, 14, 33–37.
- Yersal, Ö., Çetinkünar, S., Aktimur, R., Aziret, M., Özdas, S., Erdem, H., et al. (2017). Neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios are not different among breast cancer subtypes. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 18(8), 2227–2231.
- Yuswar, T., & Nurlisis. (2018). Keterlambatan pemeriksaan kanker payudara di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau tahun 2016. *Jurnal Kesehatan Komunitas*, 4(1), 33–39.