

Rasio Neutrofil Limfosit sebagai Prediktor Neutropenia Akut Awitan Pertama Pascakemoterapi R-CHOP pada Pasien Diffuse Large B-cell Lymphoma

Neutrophil Lymphocyte Ratio as A Predictor of The First Onset Acute Neutropenia After R-CHOP Chemotherapy in Diffuse Large B-cell Lymphoma Patients

Griskalia Christine¹, Lugyanti Sukrisman², Noorwati Sutandyo³, Cleopas Martin Rumende⁴

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta

²Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, RS Kanker Dharmas

⁴Unit Epidemiologi Klinik, Departemen Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Lugyanti Sukrisman. Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo. Jln Diponegoro No. 71, Jakarta, 10430. Email: lugyanti@gmail.com

ABSTRAK

Pendahuluan. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) merupakan limfoma yang paling sering ditemukan di Indonesia. Kemoterapi R-CHOP mempunyai risiko moderat untuk terjadinya neutropenia/demam neutropenia. Limfosit dapat menggambarkan imunitas pejamu, sedangkan neutrofil dan monosit dapat menggambarkan respons inflamasi. Belum ada penelitian yang menilai hitung jenis leukosit sebagai prediktor neutropenia akut awitan pertama pascakemoterapi R-CHOP pada pasien DLBCL. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan parameter hitung jenis leukosit sebelum kemoterapi sebagai prediktor neutropenia akut awitan pertama pascakemoterapi R-CHOP pada pasien DLBCL.

Metode. Studi kohort retrospektif di RSUPN. Cipto Mangunkusumo dilakukan pada pasien DLBCL 18–60 tahun, status performa ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0–1, tanpa komorbid yang berhubungan dengan kemoterapi, serta mendapatkan kemoterapi R-CHOP 3 siklus pertama tanpa profilaksis G-CSF.

Hasil. Dari 95 pasien, neutropenia akut awitan pertama pascakemoterapi terjadi pada 83 (87,4%) subjek atau 83 (55,3%) siklus dari total 150 siklus kemoterapi. Demam neutropenia terjadi pada 50,6% dari awitan neutropenia. Neutropenia berat terjadi pada 34 (41,0%) siklus dari 83 episode neutropenia. Neutropenia akut awitan pertama paling sering terjadi pada 7–15 hari pascakemoterapi. Rasio neutrofil limfosit mempunyai AUROC 0,74 (IK 95% 0,65–0,82); sedangkan limfosit absolut, neutrofil absolut, monosit absolut, dan rasio limfosit monosit mempunyai AUROC <0,70. Rasio neutrofil limfosit $\geq 4,1$ dapat memprediksi neutropenia akut awitan pertama pascakemoterapi RCHOP pada pasien DLBCL (sensitivitas 71,1%; spesivitas 64,2%; nilai duga positif 71,1%; dan nilai duga negatif 64,2%).

Simpulan. rasio neutrofil limfosit sebelum kemoterapi $\geq 4,1$ merupakan prediktor neutropenia akut awitan pertama pascakemoterapi R-CHOP pada pasien DLBCL.

Kata Kunci: Diffuse large B-cell lymphoma, hitung jenis leukosit, neutropenia, R-CHOP, rasio neutrofil limfosit

ABSTRACT

Background. Diffuse Large B-cell Lymphoma (DLBCL) is the most common lymphoma in Indonesia. R-CHOP chemotherapy has a moderate risk for neutropenia / febrile neutropenia. Lymphocytes can describe host immunity, while neutrophils and monocytes can describe the inflammatory response. No study has assessed differential count of leukocytes as a predictor of the first onset acute neutropenia after R-CHOP chemotherapy in DLBCL patients. This study aimed to determine the relationship between differential count of leukocytes before chemotherapy as a predictor of the first onset acute neutropenia after R-CHOP chemotherapy in DLBCL patients.

Methods. A retrospective cohort study was conducted among 18–60 years old DLBCL patients with ECOG 0–1 and no comorbidity related to chemotherapy 18–60 years old. Subjects were given with the first 3 cycles of R-CHOP chemotherapy without G-CSF prophylaxis.

Results. Of the 95 patients, first onset acute neutropenia after chemotherapy occurred in 83 (87.4%) subjects or 83 (55.3%)

cycles of 150 chemotherapy cycles. Febrile neutropenia occurs in 50.6% of the onset of neutropenia. Severe neutropenia occurs in 34 (41.0%) cycles of 83 neutropenic episodes. The first onset of acute neutropenia was the most common at 7–15 days after chemotherapy. The AUC of neutrophil lymphocyte ratio was 0.74 (95% CI 0.65–0.82); while absolute lymphocytes, absolute neutrophils, absolute monocytes, and monocyte lymphocyte ratios were <0.70. The ≥ 4.1 neutrophil lymphocyte ratio were able to predict the first onset of acute neutropenia after RCHOP chemotherapy in DLBCL patients (sensitivity 71.1%; specificity 64.2%; positive predictive value 71.1%; negative predictive value 64.2%).

Conclusion. Neutrophil lymphocyte ratio before chemotherapy ≥ 4.1 is a predictor of the first onset acute neutropenia after R-CHOP chemotherapy in DLBCL patients.

Keywords: Differential count of leukocytes, diffuse large B-cell lymphoma, neutropenia, neutrophil lymphocyte ratio, R-CHOP

PENDAHULUAN

Berdasarkan data *Global Cancer Statistics* 2018, limfoma non-Hodgkin menempati urutan ke-13 untuk kasus terbanyak di seluruh dunia.¹ Data Rumah Sakit Kanker Dharmais pada tahun 2006 menunjukkan bahwa limfoma non-Hodgkin merupakan 10 kanker tersering yang ada di Indonesia dan angka kejadian limfoma non-Hodgkin sel B difus jenis sel besar [*diffuse large B-cell lymphoma* (DLBCL)] mencapai 68,2% kasus dari seluruh limfoma non-Hodgkin.² Regimen kemoterapi yang paling sering digunakan untuk limfoma non-Hodgkin adalah rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, dan prednison (R-CHOP), yang menghasilkan *overall survival* sekitar 60% dalam tiga tahun, termasuk untuk pasien yang mempunyai prognosis buruk.^{3,4}

Kemoterapi cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednison (CHOP) dengan atau tanpa rituximab mempunyai risiko moderat untuk terjadinya demam neutropenia, yakni 10–20%.⁵ Pasien dengan usia >65 tahun, adanya penyakit komorbid multipel, status performa *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) >1, keterlibatan sumsum tulang, dan riwayat neutropenia pada siklus kemoterapi sebelumnya, merupakan faktor risiko tinggi terjadinya neutropenia.^{6,7} Neutropenia akan meningkatkan risiko demam neutropenia dan risiko infeksi oportunistik pascakemoterapi yang pada akhirnya menyebabkan angka morbiditas dan mortalitas pasien sehingga pemberian profilaksis primer *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF) perlu dipertimbangkan untuk pasien risiko tinggi untuk meningkatkan kadar leukosit.⁸

Pada pemeriksaan hitung jenis leukosit dari darah perifer lengkap, klinisi dapat menghitung nilai limfosit absolut, monosit absolut, neutrofil absolut, rasio limfosit monosit, dan rasio neutrofil limfosit. Berbagai penelitian yang sudah ada menunjukkan bahwa salah satu faktor yang memengaruhi kesintasan pasien DLBCL yang mendapat kemoterapi R-CHOP adalah kadar limfosit absolut^{9–11} monosit absolut^{3,12,14}, neutrofil absolut^{14,15}, rasio limfosit monosit^{15–18}, atau rasio neutrofil limfosit.^{5,19–21} Namun demikian, penelitian-penelitian tersebut lebih berfokus pada pengamatan neutropenia awitan lambat,

overall survival, *progression free survival*, dan *event free survival*.

Pasien DLBCL dengan kemoterapi R-CHOP usia 18–60 tahun secara teori tidak termasuk pasien risiko tinggi terjadi neutropenia akut awitan pertama pascakemoterapi. Hingga saat ini belum ada data penelitian mengenai pengaruh parameter hitung jenis leukosit untuk memprediksi kejadian neutropenia akut pascakemoterapi R-CHOP pada pasien DLBCL yang tidak mendapat profilaksis G-CSF. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui parameter hitung jenis leukosit mana yang dapat memprediksi kejadian neutropenia awitan pertama pascakemoterapi R-CHOP pada pasien DLBCL.

METODE

Penelitian ini merupakan suatu penelitian kohort retrospektif di menggunakan data rekam medis pasien DLBCL di RSUPN Cipto Mangunkusumo. Besar sampel minimal yang dibutuhkan adalah 61 subjek. Sampel diambil secara konsekutif sampai sampel minimal terpenuhi. Kriteria inklusi sampel yaitu pasien DLBCL usia 18–60 tahun, stadium I–IV, status performa ECOG 0–1, mendapat kemoterapi lini pertama R-CHOP selama 3 siklus atau <3 siklus bila awitan neutropenia sudah terjadi, tidak ada infeksi, dan *echocardiography* normal. Kriteria eksklusi: pasien yang sebelumnya pernah mengalami keganasan apapun, termasuk limfoma relaps, limfoma keterlibatan sumsum tulang atau yang mempunyai kelainan hematopoiesis pada sumsum tulang sebelum kemoterapi, pasien mendapat profilaksis primer G-CSF, pasien diabetes melitus tidak terkontrol, bilirubin >2 mg/dL, bersihan kreatinin <50 mL/menit, pasien yang mengalami keterlambatan jadwal kemoterapi >14 hari, dan data tidak lengkap.

Data laboratorium berasal dari data darah perifer lengkap di Laboratorium Patologi Klinik RSUPN Cipto Mangunkusumo. Pengukuran dilakukan selama 3 siklus, atau <3 siklus bila awitan neutropenia sudah terjadi. Bila pasien sudah terjadi neutropenia sebelum selesai siklus kemoterapi ketiga, maka observasi tidak dilanjutkan ke kemoterapi siklus selanjutnya.

Parameter hitung jenis leukosit yang dianggap bermakna sebagai prediktor adalah bila $AUC \geq 0,70$; kemudian dilakukan penentuan titik potong dengan nilai sensitivitas dan spesifisitas terbaik. Pengolahan data menggunakan perangkat SPSS 20.0. Penelitian ini sudah mendapat surat keterangan lolos kaji etik dari Komite Etik Penelitian Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia No. L.02/2.2.1/10292/2019.

HASIL

Selama periode Juni 2016 sampai Desember 2018, di RSUPN Cipto Mangunkusumo terdapat 121 subjek DLBCL usia 18–60 tahun risiko rendah neutropenia yang mendapatkan kemoterapi R-CHOP. Sebanyak 26 subjek dieksklusi karena data tidak lengkap dan/atau jadwal kemoterapi terlambat >14 hari sehingga didapatkan 95 subjek yang diikuti. Total siklus kemoterapi yang dijalani oleh 95 subjek penelitian adalah 150 siklus.

Pada Tabel 1, dari 83 subjek yang mengalami neutropenia akut awitan pertama pascakemoterapi, secara umum paling banyak adalah perempuan, usia 41–60 tahun, stadium awal, gejala B positif, tanpa keterlibatan ektranodal, massa yang *bulky*, status nutrisi tidak rendah, albumin >3,5 g/dL, dan LDH yang meningkat. Berdasarkan subtype DLBCL (GCB atau non-GCB) neutropenia akut awitan pertama sulit dinilai karena terdapat 33 (39,8%) subjek yang tidak dilakukan pemeriksaan subtype. Pada siklus kemoterapi pertama, neutropenia akut awitan pertama pascakemoterapi lebih banyak terjadi pada pasien dengan kadar albumin yang rendah. Pada siklus kedua neutropenia awitan pertama pascakemoterapi lebih banyak terjadi pada pasien dengan massa yang tidak *bulky*.

Dari 95 subjek yang diikuti, insidensi neutropenia akut awitan pertama pascakemoterapi didapatkan pada 83 (87,4%) subjek, atau setara dengan 55,3% siklus dari total 150 siklus kemoterapi. Dari 83 subjek yang neutropenia, 42 (50,6%) subjek mengalami demam neutropenia. Secara keseluruhan, demam neutropenia terjadi pada 42 (44,2%) dari 95 subjek penelitian, atau setara dengan 28,0% dari 150 siklus kemoterapi. Profil neutropenia akut awitan pertama pascakemoterapi tiap siklus dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 3 menunjukkan bahwa dari 83 awitan neutropenia, paling banyak adalah derajat ringan (34 siklus; 41,0%) dan derajat berat (34 siklus; 41,0%). Pada siklus kemoterapi pertama, neutropenia akut awitan pertama pascakemoterapi paling sering terjadi dalam derajat berat (28 siklus; 50,0%).

Dalam memprediksi neutropenia awitan pertama pascakemoterapi, nilai ROC paling baik ditunjukkan oleh parameter rasio neutrofil limfosit dengan AUC sebesar 0,74 (IK 95%: 0,65–0,82). Jumlah limfosit absolut mempunyai AUC 0,69 (IK 95% 0,61–0,77); neutrofil absolut mempunyai AUC 0,63 (IK 95% 0,54–0,72), rasio limfosit monosit mempunyai AUC 0,62 (IK 95% 0,53–0,71); dan monosit absolut mempunyai AUC 0,46 (IK 95% 0,37–0,56). Dari kurva koordinat AUC, didapatkan nilai titik potong terbaik untuk rasio neutrofil limfosit adalah 4,1; dengan sensitivitas 71,1% (IK 95% 60,09–80,52); spesifisitas 64,2% (IK 95% 51,53–75,33); nilai duga positif 71,1% (IK 95% 63,43–77,70); dan nilai duga negatif 64,2% (IK 95% 55,02–72,41) (Gambar 1).

DISKUSI

Insidensi neutropenia awitan pertama pascakemoterapi pada penelitian ini tinggi. Padahal, subjek dalam penelitian ini adalah pasien DLBCL usia ≤ 60 tahun tanpa komorbid yang tidak terkontrol, yang berhubungan dengan kemoterapi R-CHOP.^{6,7,22} Neutropenia paling banyak terjadi pada kemoterapi siklus pertama dan kedua. Hal ini sesuai dengan penelitian Pettengel, dkk.²³ Yokohama, dkk.²⁴, dan Lyman, dkk.²⁵

Insidensi demam neutropenia adalah 42 (28,0%) dari total 150 siklus kemoterapi; lebih tinggi jika dibandingkan dengan panduan National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018, yang menyebutkan bahwa kemoterapi CHOP dengan atau tanpa rituximab mempunyai risiko moderat untuk terjadinya demam neutropenia, yakni 10–20%.⁵ Bila dihitung dari jumlah subjek, maka dari 42 (50,6%) dari 83 subjek yang neutropenia akan mengalami demam neutropenia, atau setara dengan 42 (44,2%) dari 95 total subjek. Tingginya neutropenia dan demam neutropenia pascakemoterapi kemungkinan terjadi karena secara umum angka penyakit infeksi di Indonesia lebih tinggi daripada negara barat. Selain itu, subjek pada penelitian ini tidak mendapatkan terapi profilaksis G-CSF. Tingginya angka neutropenia dan demam neutropenia akan meningkatkan risiko infeksi oportunistik sehingga dapat meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas subjek penelitian. Selain itu, komplikasi neutropenia dengan atau tanpa demam dapat meningkatkan risiko keterlambatan kemoterapi siklus berikutnya.

Pada siklus kemoterapi pertama, neutropenia akut awitan pertama pascakemoterapi paling sering terjadi dalam derajat berat, tetapi pada siklus kedua paling sering terjadi dalam derajat ringan. Data tersebut menunjukkan bahwa klinisi harus lebih berhati-hati terhadap risiko neutropenia berat pascakemoterapi R-CHOP siklus

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Total subjek (n=95)	Neutropenia Siklus ke			Tidak neutropenia (n=12)
		1 (n=56)	2 (n=23)	3 (n=4)	
Jenis kelamin					
Laki-laki	44 (46,3)	25 (44,6)	14 (60,9)	1 (25,0)	4 (33,3)
Perempuan	51 (53,7)	31 (55,4)	9 (39,1)	3 (75,0)	8 (66,7)
Umur saat diagnosis, n (%)					
18-40 tahun	27 (28,4)	17 (30,4)	5 (21,7)	1 (25,0)	4 (33,3)
41-60 tahun	68 (71,6)	39 (69,6)	18 (78,3)	3 (75,0)	8 (66,7)
Stadium, n (%)					
I-II	73 (76,8)	43 (76,8)	18 (78,3)	2 (50,0)	10 (83,3)
III-IV	22 (23,2)	13 (23,2)	5 (21,7)	2 (50,0)	2 (16,7)
Mengalami gejala B, n (%)	54 (56,8)	33 (58,9)	14 (60,9)	2 (50,0)	5 (41,7)
Ada keterlibatan ektranodal, n (%)	39 (41,1)	24 (42,9)	9 (39,1)	0	6 (50,0)
Terdapat massa <i>bulky</i>	52 (54,7)	33 (58,9)	11 (47,8)	3 (75,0)	5 (41,7)
Subtipe DLBCL, n (%)					
GCB	18 (18,9)	11 (19,6)	5 (21,7)	1 (25,0)	1 (8,3)
Non-GCB	39 (41,1)	18 (32,1)	12 (52,2)	3 (75,0)	6 (50,0)
Tidak diperiksa	38 (40,0)	27 (48,2)	6 (26,1)	0	5 (41,7)
Status nutrisi rendah (18,5 kg/m ²), n (%)	27 (28,4)	16 (28,6)	7 (30,4)	2 (50,0)	2 (16,7)
Albumin, n (%)					
<3,5 g/dL	38 (40,0)	29 (51,8)	6 (26,1)	0	3 (25,0)
≥3,5 g/dL	57 (60,0)	27 (48,2)	17 (73,9)	4 (100,0)	9 (75,0)
LDH meningkat, n (%)	84 (88,4)	50 (89,3)	20 (87,0)	4 (100,0)	10 (83,3)

Tabel 2. Profil neutropenia akut awitan pertama pascakemoterapi

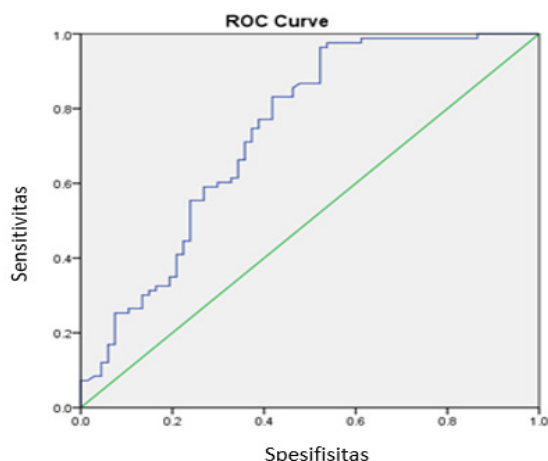
Siklus ke-	Jumlah subjek (n)	Neutropenia/siklus*, n (%)**	Demam neutropenia	
			n (%) dari neutropenia	n (%) dari jumlah subjek
1	95	56 (58,9)	35 (62,5)	35 (36,8)
2	39	23 (59,0)	7 (30,4)	7 (17,9)
3	16	4 (25,0)	0	0

*Total siklus kemoterapi yang dijalani oleh 95 subjek penelitian=150 siklus; **n (%) dari jumlah subjek

Tabel 3. Profil derajat neutropenia

Siklus ke-	Derajat neutropenia (n=83)		
	Ringan (ANC 1.000-1.500/mL), n (%)	Sedang (ANC 500 - <1.000/mL), n (%)	Berat (ANC <500/mL), n (%)
1 (n=56)	19 (33,9)	9 (16,1)	28 (50,0)
2 (n=23)	12 (52,2)	6 (26,1)	5 (21,7)
3 (n=16)	3 (75,0)	0	1 (25,0)
Total	34 (41,0)	15 (18,0)	34 (41,0)

ANC: absolute neutrophil count



Gambar 1. Kurva ROC rasio neutrofil limfosit

pertama pada pasien DLBCL. Hal ini makin memperkuat alasan pemberian G-CSF sebagai profilaksis primer pada pasien yang berisiko terjadi neutropenia berat.

Neutropenia akut awitan pertama pascakemoterapi pada penelitian ini lebih sering ditemukan pada pasien stadium awal dan tanpa keterlibatan ektranodal, berbeda dengan penelitian Oki, dkk.²⁶ Hal tersebut kemungkinan disebabkan subjek pada penelitian ini dilakukan diagnosis dini atau kelenjar getah bening yang terlibat terletak superfisial sehingga mudah dideteksi secara klinis. Neutropenia juga lebih sering terjadi pada pasien dengan status nutrisi yang tidak rendah dan albumin $\geq 3,5$ g/dL, meskipun pada kemoterapi siklus pertama terlihat bahwa neutropenia akut awitan pertama terjadi dominan pada kadar albumin rendah (Tabel 1). Hal ini berbeda dengan penelitian Intragumtornchai, dkk.²⁷ Perbedaan tersebut dapat terjadi karena total subjek pada penelitian ini sebagian besar mempunyai status gizi tidak rendah dan tidak mengalami hipoalbuminemia.

Rasio neutrofil limfosit $\geq 4,1$ merupakan parameter yang bermakna untuk memprediksi neutropenia akut awitan pertama pascakemoterapi R-CHOP (Gambar 1). Penelitian-penelitian sebelumnya belum ada yang menilai hal tersebut. Studi oleh Beltran, dkk.⁵ pada pasien DLBCL yang mendapat kemoterapi R-CHOP menunjukkan pasien yang mempunyai rasio neutrofil limfosit ≥ 6 mempunyai angka remisi komplik yang lebih rendah dibandingkan rasio < 6 . Penelitian Go, dkk.¹⁹, Keam, dkk.²⁰, dan Wang, dkk.²¹ menggunakan nilai titik potong rasio neutrofil limfosit sebelum kemoterapi ≥ 3 sebagai prediktor yang buruk terhadap *overall survival* dan *progression free survival*.

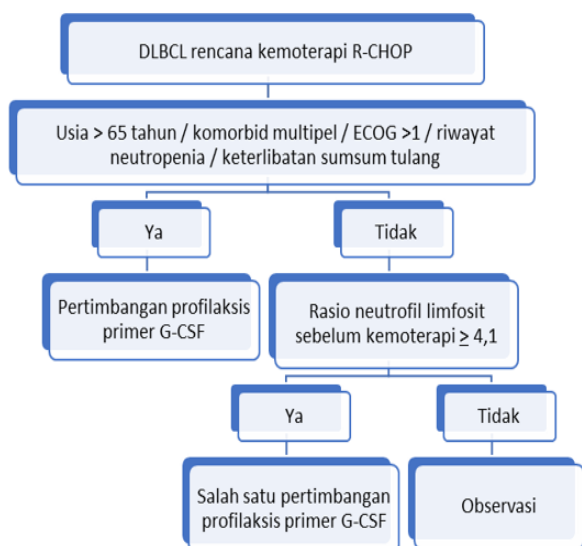
Rasio neutrofil limfosit dihitung dengan melakukan pembagian hasil neutrofil absolut dengan limfosit absolut. Peningkatan rasio neutrofil limfosit paling sering terjadi akibat peningkatan kadar neutrofil absolut dan

penurunan kadar limfosit absolut. Rasio neutrofil limfosit menggambarkan perbandingan antara respons inflamasi pejamu (neutrofil) terhadap kanker dengan respons imun pejamu (limfosit).¹⁵

Nilai neutrofil absolut dapat menjadi penanda inflamasi sistemik, yang dapat menyebabkan lingkungan yang baik untuk perkembangan sel limfoma.^{5,28} Neutrofil dapat meningkatkan sekresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan menurunkan aktivitas sitolitik dari sel imun seperti limfosit, sel NK, dan sel T yang teraktivasi sehingga menyebabkan efek samping terapi yang buruk, salah satunya neutropenia pascakemoterapi dan meningkatkan progresivitas sel tumor.^{29,30} Infiltrasi neutrofil pada sel tumor dapat memodulasi prognosis tumor, baik bersifat pro-tumor maupun anti-tumor. *Tumor associated neutrophil* (TAN) dapat berperan pada pembentukan dan perkembangan kanker dan meningkatkan angiogenesis. Selain itu, neutrofilia akan menghambat apoptosis sel tumor dan menyebabkan kerusakan DNA.³¹ Di sisi lain, TAN dapat berhubungan dengan regresi, akan tetapi pada DLBCL, semua TAN yang diproduksi bersifat pro-tumor sehingga menggambarkan prognosis yang buruk.³⁰

Limfosit mempunyai efek anti-tumor yang penting dalam imunitas tubuh.³³ Dengan tingginya kadar limfosit, maka sistem imunitas tubuh semakin kuat sehingga risiko neutropenia pascakemoterapi akan lebih rendah. Aktivasi limfosit T merupakan langkah utama pada keadaan respons imun yang efektif. Namun demikian, pada limfoma proses tersebut dipersulit dengan adanya *tumor-associated antigens* yang merupakan *self-proteins* dan hanya bersifat imunogenik lemah.³⁴

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) mempunyai berbagai cara untuk melawan sistem imun (*immune escape*) dengan menghindari, menekan, atau mengalami resistensi terhadap reaksi imun. Hilang atau menurunnya kadar MHC kelas I dan kelas II berhubungan dengan efek samping terapi dan *overall survival* pasien.³⁵ Pada penelitian ini, efek samping yang dinilai adalah neutropenia akut pascakemoterapi. Hasil penelitian ini dapat diaplikasikan dalam praktik klinis sehari-hari, seperti alur pada Gambar 2.



Gambar 2. Alur pertimbangan profilaksis primer G-CSF berdasarkan rasio neutrofil limfosit sebelum kemoterapi

Penelitian ini adalah penelitian pertama yang menilai parameter hitung jenis leukosit sebelum kemoterapi untuk memprediksi neutropenia akut awitan pertama pascakemoterapi dan meneliti subjek yang secara teori tidak termasuk risiko tinggi terjadi neutropenia pascakemoterapi. Pemeriksaan hitung jenis leukosit merupakan pemeriksaan laboratorium sederhana dengan harga terjangkau, yang dapat dilakukan di rumah sakit, dengan hasil yang dapat segera diketahui oleh klinisi sebelum memberikan kemoterapi. Dengan adanya prediktor tambahan berupa rasio neutrofil limfosit sebelum kemoterapi, diharapkan angka kejadian neutropenia dengan/atau tanpa demam dapat berkurang sehingga dapat menurunkan angka infeksi oportunistik dan menurunkan mortalitas pasien.

Peneliti membuat nilai titik potong untuk rasio neutrofil limfosit secara umum untuk tiga siklus kemoterapi R-CHOP pertama, untuk memudahkan dan mempercepat waktu penilaian pasien yang perlu dipertimbangkan untuk pemberian profilaksis primer G-CSF. Hal ini dapat sekaligus menjadi kelemahan penelitian, karena masih terdapat kemungkinan perbedaan nilai titik potong untuk setiap siklus. Kelemahan lain penelitian ini adalah penelitian ini merupakan penelitian retrospektif. Akan tetapi, penelitian dilakukan dengan keadaan yang menyerupai kenyataan karena sebagian besar perhitungan hitung jenis leukosit dilakukan dengan *cell counter*. Selain itu, penelitian ini tidak menghubungkan parameter hitung jenis leukosit dengan karakteristik demografi pasien.

SIMPULAN

Neutropenia akut awitan pertama pascakemoterapi R-CHOP pada pasien DLBCL terjadi pada 55,3% dari total

jumlah siklus kemoterapi. Demam neutropenia terjadi pada 50,6% dari awitan neutropenia. Neutropenia akut awitan pertama paling sering terjadi pada 7–15 hari pascakemoterapi. Rasio neutrofil limfosit sebelum kemoterapi $\geq 4,1$ dapat memprediksi kejadian neutropenia akut awitan pertama pascakemoterapi R-CHOP pada pasien DLBCL.

DAFTAR PUSTAKA

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
- Reksodiputro A. Multicentre epidemiology and survival study of b cell non hodgkin lymphoma patients in indonesia. *J Blood Disord Transfus*. 2015;6(2):1-5.
- Yamauchi T, Tasaki T, Tai K, Ikegaya S, Takagi K, Negoro E, et al. Prognostic effect of peripheral blood cell counts in advanced diffuse large b-cell lymphoma treated with r-chop-like chemotherapy: a single institution analysis. *Oncol Lett*. 2015;9(2):851-6.
- Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, Glass B, Schmitz N, Pfreundschuh M, et al. Standard international prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive cd20+ b-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2373-80.
- Beltran BE, Paredes S, Cotrina E, Sotomayor EM, Castillo JJ. The impact of the neutrophil:Lymphocyte ratio in response and survival of patients with de novo diffuse large b-cell lymphoma. *Leuk Res*. 2018;67:82-5.
- Rabinowitz AP, Weiner NJ, Tronic BS, Fridman M, Liberman RF, Delgado DJ. Severe neutropenia in chop occurs most frequently in cycle 1: A predictive model. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(5):853-8.
- Pettengell R, Bosly A, Szucs TD, Jackisch C, Leonard R, Paridaens R, et al. Multivariate analysis of febrile neutropenia occurrence in patients with non-hodgkin lymphoma: Data from the inc-eu prospective observational european neutropenia study. *Br J Haematol*. 2009;144(5):677-85.
- Lanini S, Molloy AC, Fine PE, Prentice AG, Ippolito G, Kibbler CC. Risk of infection in patients with lymphoma receiving rituximab: Systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2011;9:36.
- Ray-Coquard I, Borg C, Bachelot T, Sebban C, Philip I, Clapisson G, et al. Baseline and early lymphopenia predict for the risk of febrile neutropenia after chemotherapy. *Br J Cancer*. 2003;88(2):181-6.
- Talaulikar D, Choudhury A, Shadbolt B, Brown M. Lymphocytopenia as a prognostic marker for diffuse large b cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2008;49(5):959-64.
- Song MK, Chung JS, Seol YM, Kim SG, Shin HJ, Choi YJ, et al. Influence of low absolute lymphocyte count of patients with nongerminal center type diffuse large b-cell lymphoma with r-chop therapy. *Ann Oncol*. 2010;21(1):140-4.
- Tadmor T, Bari A, Sacchi S, Marcheselli L, Liardo EV, Avivi I, et al. Monocyte count at diagnosis is a prognostic parameter in diffuse large b-cell lymphoma: Results from a large multicenter study involving 1191 patients in the pre- and post-rituximab era. *Haematologica*. 2014;99(1):125-30.
- Batty N, Ghonimi E, Feng L, Fayad L, Younes A, Rodriguez MA, et al. The absolute monocyte and lymphocyte prognostic index for patients with diffuse large b-cell lymphoma who receive r-chop. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13(1):15-8.
- Chen Y, Neelapu S, Feng L, Bi W, Yang TH, Wang M, et al. Prognostic significance of baseline peripheral absolute neutrophil, monocyte and serum beta2-microglobulin level in patients with diffuse large b-cell lymphoma: a new prognostic model. *Br J Haematol*. 2016;175(2):290-9.
- Ho CL, Lu CS, Chen JH, Chen YG, Huang TC, Wu YY. Neutrophil/lymphocyte ratio, lymphocyte/monocyte ratio, and absolute lymphocyte count/absolute monocyte count prognostic score in diffuse large b-cell lymphoma: Useful prognostic tools in the rituximab era. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(24):e993.
- Li ZM, Huang JJ, Xia Y, Sun J, Huang Y, Wang Y, et al. Blood

- lymphocyte-to-monocyte ratio identifies high-risk patients in diffuse large b-cell lymphoma treated with r-chop. *PLoS One*. 2012;7(7):e41658.
17. Katoh D, Ochi Y, Yabushita T, Ono Y, Hiramoto N, Yoshioka S, et al. Peripheral blood lymphocyte-to-monocyte ratio at relapse predicts outcome for patients with relapsed or refractory diffuse large b-cell lymphoma in the rituximab era. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(12):e91-7.
18. Xia WK, Lin QF, Shen D, Liu ZL, Su J, Mao WD. Prognostic significance of lymphocyte-to-monocyte ratio in diffuse large b-cell lymphoma: A systematic review and meta-analysis. *FEBS Open Bio*. 2016;6(6):558-65.
19. Go SI, Park S, Kim JH, Kim HR, Kim M, Moon K, et al. A new prognostic model using the nccn-ipi and neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large b-cell lymphoma. *Tumori*. 2018; 104(4):292-9.
20. Keam B, Ha H, Kim TM, Jeon YK, Lee SH, Kim DW, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio improves prognostic prediction of international prognostic index for patients with diffuse large b-cell lymphoma treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(7):2032-8.
21. Wang J, Zhou M, Xu JY, Yang YG, Zhang QG, Zhou RF, et al. Prognostic role of pretreatment neutrophil-lymphocyte ratio in patients with diffuse large b-cell lymphoma treated with rchop. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(38):e4893.
22. Lyman GH, Kuderer NM, Crawford J, Wolff DA, Culakova E, Poniewierski MS, et al. Predicting individual risk of neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Cancer*. 2011;117(9):1917-27.
23. Pettengell R, Johnsen HE, Lugtenburg PJ, Silvestre AS, Duhrsen U, Rossi FG, et al. Impact of febrile neutropenia on r-chop chemotherapy delivery and hospitalizations among patients with diffuse large b-cell lymphoma. *Support Care Cancer*. 2012;20(3):647-52.
24. Yokoyama M, Kusano Y, Takahashi A, Inoue N, Ueda K, Nishimura N, et al. Incidence and risk factors of febrile neutropenia in patients with non-hodgkin b-cell lymphoma receiving r-chop in a single center in japan. *Support Care Cancer*. 2017;25(11):3313-20.
25. Lyman GH, Delgado DJ. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving chop, chop-r, or cnop chemotherapy for intermediate-grade non-hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2003;98(11):2402-9.
26. Oki Y, Yamamoto K, Kato H, Kuwatsuka Y, Taji H, Kagami Y, et al. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic marker in patients with diffuse large b-cell lymphoma and suggests patients' survival benefit from rituximab. *Eur J Haematol*. 2008;81(6):448-53.
27. Intragumtornchai T, Sutheesophon J, Sutcharitchan P, Swasdikul D. A predictive model for life-threatening neutropenia and febrile neutropenia after the first course of chop chemotherapy in patients with aggressive non-hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2000;37(3-4):351-60.
28. Beltran BE, Castro D, De La Cruz-Vargas JA, Cotrina E, Gallo A, Sotomayor EM, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio is prognostic in patients with early stage aggressive peripheral t cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2019;184(4):650-3.
29. Mu S, Ai L, Fan F, Qin Y, Sun C, Hu Y. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diffuse large b cell lymphoma patients: An updated dose-response meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2018;18:119.
30. Manfroi B, Moreaux J, Righini C, Ghiringhelli F, Sturm N, Huard B. Tumor-associated neutrophils correlate with poor prognosis in diffuse large b-cell lymphoma patients. *Blood Cancer J*. 2018;8(7):66.
31. Wang S, Ma Y, Sun L, Shi Y, Jiang S, Yu K, et al. Prognostic significance of pretreatment neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio in patients with diffuse large b-cell lymphoma. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9651254.
32. Zhao P, Zang L, Zhang X, Chen Y, Yue Z, Yang H, et al. Novel prognostic scoring system for diffuse large b-cell lymphoma. *Oncol Lett*. 2018;15(4):5325-32.
33. Ji H, Niu X, Yin L, Wang Y, Huang L, Xuan Q, et al. Ratio of immune response to tumor burden predicts survival via regulating functions of lymphocytes and monocytes in diffuse large b-cell lymphoma. *Cell Physiol Biochem*. 2018;45(3):951-61.
34. Ansell SM. Harnessing the power of the immune system in non-hodgkin lymphoma: Immunomodulators, checkpoint inhibitors, and beyond. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017(1):618-21.
35. de Jong D, Enblad G. Inflammatory cells and immune microenvironment in malignant lymphoma. *J Intern Med*. 2008;264(6):528-36.