

## PROGNOSTIC NUTRITIONAL INDEX (PNI) AS A PROGNOSTIC FACTOR IN STAGE IV LUNG ADENOCARCINOMA

Subroto 1, Eko Budiono 2, Sumardi 2

1Resident of Internal Medicine, Department of Internal Medicine Faculty of Medicine Public Health and Nursing Gadjah Mada University/Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta

2Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine Faculty of Medicine Public Health and Nursing Gadjah Mada University/Dr. Sardjito Hospital Yogyakarta

### ABSTRACT

**Background.** Studies of biomarkers for prognostic prediction in lung cancer is an ongoing effort. Several nutritional and immunological indicators, such as Prognostic Nutritional Index (PNI), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), and Glasgow Prognostic Score (GPS), have been used to assess the outcome of lung cancer patients and to determine optimal treatments. Of all potential nutritional and immunological indices, PNI is the frequently used.

**Objectives.** To analyze the association between low PNI score (PNI <40) and increased risk of mortality among stage IV pulmonary adenocarcinoma patients

**Methods.** A cohort-retrospective study was performed by extracting prognostic Nutritional Index (PNI) data from medical records and the mortality of patients with stage IV pulmonary adenocarcinoma. A Total of 265 patients met the inclusion and exclusion criteria, based on the medical records of patients with stage IV pulmonary adenocarcinoma who were hospitalized at dr. Sardjito hospital Yogyakarta between January 1st, 2016 and July 1st, 2019. PNI score were calculated as follows:  $10 \times \text{serum albumin (g/dl)} + 0.005 \times \text{lymphocyte count (per mm}^3\text{)}$ . Mortality was considered six months since the diagnosis. Chi square tests were used to analyze the proportions of mortality and confounders. Multiple logistic regression tests were used to analyze the association between prognostic nutritional index (PNI) and mortality.

**Results.** Subjects who had PNI score <40 were at risk of mortality three times higher than subjects with PNI score  $\geq 40$  (adjusted OR 3.356, 95% CI 1.165 - 9.670,  $p = 0.025$ ).

**Conclusion.** PNI score had a significant effect on the mortality in patients with stage IV pulmonary adenocarcinoma.

**Keywords.** PNI (Prognostic Nutritional Index), Pulmonary adenocarcinoma, mortality

### ABSTRAK

**Latar Belakang.** Penelitian mengenai biomarker prognosis pada kanker paru terus dilakukan. Beberapa indikator nutrisi dan imunologis, seperti Prognostic Nutritional Index (PNI), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), dan Glasgow Prognostic Score (GPS), telah digunakan sebagai penilaian prognosis pasien kanker paru dan untuk menentukan terapi yang optimal. Dari sejumlah indeks nutrisi dan imunologis ini, PNI adalah yang sering digunakan. Tujuan Penelitian. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara nilai PNI yang rendah (PNI <40) dengan peningkatan risiko mortalitas pasien kanker paru Adenokarsinoma stadium IV

**Metode.** Penelitian ini dilakukan dengan metode kohort-retrospektif, dengan melihat data status Prognostic Nutritional Index (PNI) di catatan medis dan kemudian menghitung mortalitas pasien kanker paru Adenokarsinoma stadium IV. Jumlah sampel penelitian ini sebanyak 265 yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, diambil dari catatan medis pasien Adenokarsinoma paru stadium IV yang dirawat di RSUP dr. Sardjito Yogyakarta kurun waktu 1 Januari 2016 – 1 Juli 2019. Nilai PNI dihitung dengan rumus  $10 \times \text{serum albumin (g/dl)} + 0,005 \times \text{lymphocyte count (per mm}^3\text{)}$ . Data mortalitas dihitung 6 bulan sejak tegak diagnosis. Uji statistik dengan chi square digunakan untuk menganalisis beda proporsi mortalitas dan

variabel pengganggu. Uji regresi logistik multipel digunakan untuk menganalisis keeratan hubungan antara prognostic nutritional index (PNI) dengan mortalitas.

**Hasil.** Subyek yang memiliki skor PNI < 40 berisiko mengalami kematian 3 kali dari subjek yang memiliki skor PNI  $\geq 40$  (adjusted OR 3,356, 95% CI 1,165-9,670, nilai  $p = 0,025$ ).

**Kesimpulan.** Skor PNI terbukti berpengaruh secara bermakna terhadap prognosis mortalitas pada pasien kanker paru jenis adenokarsinoma stadium IV

**Kata Kunci.** PNI (Prognostic Nutritional Index), Adenokarsinoma paru, mortalitas

### Correspondence :

Subroto1, Eko Budiono2, Sumardi2  
1Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis, Ilmu Penyakit Dalam FKKMK Universitas Gadjah Mada  
2Subdivisi Pulmonologi Ilmu Penyakit Dalam FKKMK Universitas Gadjah Mada  
Ph : 0816 684 468

### How to cite this article :

**PROGNOSTIC NUTRITIONAL INDEX (PNI) AS A PROGNOSTIC FACTOR IN STAGE IV LUNG ADENOCARCINOMA**

## A. Pendahuluan

Prognosis kanker paru terutama bergantung pada stadium penyakit. Sekitar 75% pasien kanker paru meninggal akibat komplikasi torakal, 25% akibat komplikasi ekstratorakal, dan 2% meninggal karena gangguan sistem saraf pusat. Hampir 40% pasien adenokarsinoma dan karsinoma sel besar meninggal akibat komplikasi torakal, 55% akibat komplikasi ekstratorakal, 15% bermetastasis ke otak, 8-9% meninggal karena kelainan sistem saraf pusat. Kemungkinan hidup rata-rata penderita tumor metastasis bervariasi dari 6 bulan sampai 1 tahun.

Penelitian mengenai biomarker prognosis pada kanker paru terus dilakukan. Beberapa indikator nutrisi dan imunologis, seperti *Prognostic Nutritional Index* (PNI), *Platelet-to-Lymphocyte Ratio* (PLR), *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio* (NLR), dan *Glasgow Prognostic Score* (GPS), telah digunakan sebagai penilaian prognosis pasien kanker dan untuk menentukan terapi yang optimal. Dari sejumlah indeks nutrisi dan imunologis ini, PNI adalah yang sering digunakan.<sup>1</sup> Biomarker lainnya yaitu *Systemic Inflammatory Index* (SII), *Advanced Lung Index* (ALI), dan *Lymphocyte Monocyte Ratio* (LMR).

PNI dinilai dari dua komponen yaitu albumin dan limfosit. Albumin merupakan marker untuk estimasi kadar protein, dan sering digunakan sebagai indikator status nutrisi. Limfosit berperan penting dalam imunitas selular dalam berbagai kanker, dan inflamasi juga berperan penting dalam perburukan kanker. Respon imun terhadap tumor tergantung pada limfosit dan sebagai hasilnya angka leukosit yang rendah mungkin memprediksi survival yang buruk.<sup>2</sup>

*Prognostic Nutritional Index* (PNI) dihitung dengan cara  $10 \times \text{serum albumin (g/dl)} + 0,005 \times \text{lymphocyte count (per mm}^3\text{)}$ . Interpretasi nilai PNI adalah: PNI  $\geq 50$  normal, PNI antara 45-49 malnutrisi ringan, PNI antara 40-44 malnutrisi sedang berat, dan PNI  $< 40$  merupakan malnutrisi berat,<sup>3</sup>

sehingga pada penelitian ini digunakan *cut off* PNI  $< 40$  dan  $\geq 40$  sebagai variabel bebasnya.

Berbagai penelitian menunjukkan bahwa skor PNI yang rendah adalah faktor prognostik buruk untuk komplikasi postoperatif jangka pendek dan *outcome* jangka panjang dalam berbagai tipe kanker, seperti kanker lambung, kanker kolorektal, dan karsinoma esofageal. Malnutrisi adalah kondisi yang sering menyertai penyakit keganasan.<sup>4</sup>

Rendahnya *Prognostic Nutritional Index* (PNI) berkaitan signifikan dengan rendahnya *overall survival* pasien NSCLC.<sup>5</sup> Penelitian lain menunjukkan bahwa rendahnya *Prognostic Nutritional Index* (PNI) berkaitan dengan buruknya survival pasien NSCLC stadium lanjut yang mendapatkan EGFR-TKIs.<sup>6</sup>

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah pada penelitian ini digunakan mortalitas sebagai variabel terganggunanya (*dependent variable*), sedangkan penelitian-penelitian sebelumnya menggunakan *overall survival* (OS). Penelitian ini menggunakan mortalitas karena dari beberapa literatur dikatakan bahwa untuk menilai suatu prognosis lebih tepat digunakan mortalitas dibandingkan dengan *overall survival*.<sup>7</sup> Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui nilai PNI sebagai faktor prognostik mortalitas pasien dengan Adenokarsinoma paru stadium IV.

## B. Metodologi dan Subjek Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan metode kohort-retrospektif, dengan melihat data status *Prognostic Nutritional Index* (PNI) di catatan medis pasien yang pernah dirawat di bagian penyakit dalam RSUP Dr. Sardjito tanggal 1 Januari 2016 – 1 Juli 2019 yang tegak dengan diagnosis Adenokarsinoma paru stadium IV yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian.

Kriteria inklusi penelitian ini meliputi pasien Adenokarsinoma paru stadium IV berusia  $\geq 18$  tahun, memiliki data karakteristik dasar lengkap (umur, jenis kelamin, BB, TB

dan status performa) dan data penunjang lengkap sebelum mendapatkan terapi (trombosit, neutrofil, monosit, limfosit, albumin), belum pernah mendapat terapi sebelumnya (kemoterapi, terapi target, dan radioterapi), dan bukan kasus residif. Kriteria Eksklusi penelitian ini meliputi pasien dengan adenokarsinoma paru disertai dengan keganasan lain, pasien dengan gangguan hematologi, penyakit autoimun, penyakit HIV/AIDS, dan pasien yang menolak kemoterapi.

Variabel bebas penelitian ini adalah nilai *Prognostic Nutritional Index* (PNI). Variabel tergantung adalah mortalitas,

sedangkan variabel pengganggu potensial adalah usia, jenis kelamin, status performa, dan mutasi.

### C. Hasil Penelitian

Subjek penelitian ini berjumlah 265 orang yang terdiri atas 170 orang (64,2%) pria dan 95 orang (35,8%) wanita. Rentang usia subjek penelitian adalah 27-84 tahun namun sebagian besar subjek penelitian berusia  $\geq 59$  tahun (51,3%). Seratus tiga puluh lima orang (50,9%) subjek memiliki IMT  $< 19,42$  dan sisanya (49,1%) memiliki IMT  $\geq 19,42$ . Analisis univariat dari variabel lain ditampilkan dalam tabel 1 dibawah ini.

**Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian**

No.	Variabel	Hasil
1.	Usia	
	Rerata $\pm$ SD	59,48 $\pm$ 11,24 tahun
	Median (minimum – maksimum)	60 (27-84) tahun
	<59 tahun, n(%)	129(48,7%)
2.	$\geq 59$ tahun, n(%)	136(51,3%)
	Jenis kelamin	
3.	Pria, n(%)	170(64,2%)
	Wanita, n(%)	95(35,8%)
3.	ECOG	
	<2, n(%)	186 (70,19%)
4.	$\geq 2$ , n(%)	79 (29,81%)
	IMT	
	Rerata $\pm$ SD	19,42 $\pm$ 3,66
	Median (minimum – maksimum)	19,20 (11,20-33,30)
5.	<19,42, n(%)	135 (50,9%)
	$\geq 19,42$ , n(%)	130 (49,1%)
	Komorbid	
	Diabetes melitus, n(%)	15 (5,7%)
	Tuberkulosis, n(%)	36 (13,6%)
	Penyakit paru obstruksi kronis, n(%)	33 (12,5%)
	Gagal ginjal kronis, n(%)	0 (0%)
<i>Cardiac heart failure</i> , n(%)	0 (0%)	
6.	Sirosis hati, n(%)	0 (0%)
	Mutasi EGFR	
	Positif, n(%)	123(46,4%)
7.	Negatif, n(%)	142(53,6%)
	Kadar albumin	
7.	Rerata $\pm$ SD	3,14 $\pm$ 0,69
	Median (minimum – maksimum)	3,16 (1,32-4,61)
	< 3,14	126(47,5%)
	$\geq 3,14$	139(52,5%)
8.	Metastasis	
	Hati, n(%)	95(35,8%)
	Tulang, n(%)	106(40,0%)
	Otak, n(%)	15(5,7%)
	Jumlah metastasis $\leq 1$ , n(%)	251(94,7%)

9.	Jumlah metastasis >1, n(%)	14(5,3%)
	Angka trombosit	
	Rerata ± SD	247,11 ± 116,41
	Median (minimum – maksimum)	230 (15-631)
	<100.000, n(%)	15(5,7%)
10.	≥100.000, n(%)	250(94,3%)
	Jumlah neutrofil	
	Rerata ± SD	7471,40 ± 7122,01
	Median (minimum – maksimum)	6241 (257-88150)
	<2.300, n(%)	14(5,3%)
11.	≥2.300, n(%)	251(94,7%)
	PNI	
	Rerata ± SD	39,33 ± 12,79
	Median (minimum – maksimum)	37,83 (15,66-163,32)
	< 40	160(60,4%)
	≥ 40	105(39,6%)

Ket: ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*, PNI: *Prognostic Nutritional Index*, IMT: Indeks Massa Tubuh, EGFR: *Epidermal Growth Factor Receptor*

Penelitian ini diikuti oleh 265 orang, dimana 186 (70,19%) pasien dengan skor performa ECOG baik <2, dan 79 (29,81%) pasien dengan skor performa ECOG ≥ 2. Mayoritas subjek memiliki mutasi EGFR positif (46,4%), kadar albumin ≥3,14 (52,5%), angka trombosit ≥100.000 (94,3%), dan jumlah neutrofil ≥2.300 (94,7%). Penyakit komorbid seperti diabetes melitus, tuberkulosis, dan PPOK ditemukan pada 84 subjek (31,7%), terdiri atas 15 orang (5,7%) menderita diabetes melitus, 36 orang (13,6%) mengalami tuberkulosis, dan 33 orang (12,5%) mengalami PPOK. Tidak ditemukan penyakit komorbid gagal ginjal kronis, sirosis

hepatitis, maupun *cardiac heart failure* pada subjek penelitian ini.

Penelitian ini menilai skor PNI pada seluruh subjek. Skor PNI yang didapatkan pada subjek penelitian berkisar antara 15,66-163,32 dan rerata 39,33 ± 12,79. Jumlah subjek penelitian dengan skor PNI < 40 adalah 160 orang (60,4%) dan sisanya (39,6%) memiliki skor PNI ≥ 40.

Penelitian ini bertujuan untuk menilai hubungan antara skor PNI dengan mortalitas pasien adenokarsinoma paru stadium IV. Karakteristik subjek penelitian ini ditampilkan dalam tabel 2.

**Tabel 2. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan nilai PNI**

No	Variabel	Skor PNI		Total	p
		< 40	≥ 40		
1.	Usia				
	≥59 tahun	73(45,6%)	56(53,3%)	129(48,7%)	0,258*
	<59 tahun	87(54,4%)	49(46,7%)	136(51,3%)	
2.	Jenis kelamin				
	Pria, n(%)	104(65%)	66(62,9%)	170(64,2%)	0,722*
	Wanita, n(%)	56(35%)	39(37,1%)	95(35,8%)	
3.	ECOG				
	≥2, n(%)	45(28,1%)	34(32,4%)	79(29,8%)	0,459*
	<2, n(%)	115(71,9%)	71(67,6%)	186(70,2%)	
4.	IMT				
	<19,42, n(%)	82(51,2%)	53(50,5%)	135(50,9%)	0,902*
	≥19,42, n(%)	78(48,8%)	52(49,5%)	130(49,1%)	
5.	Komorbid				
	Diabetes melitus, n(%)	8(5%)	7(6,7%)	15(5,7%)	0,595**
	TB, n(%)	21(13,1%)	15(14,3%)	36(13,6%)	0,855**

	PPOK, n(%)	20(12,5%)	13(12,4%)	33(12,5%)	
	Gagal ginjal kronis, n(%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
	Cardiac heart failure, n(%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
	Sirosis hati, n(%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-
6.	Mutasi EGFR				
	Positif, n(%)	83(51,9%)	40(38,1%)	123(46,4%)	0,028*
	Negatif, n(%)	77(48,1%)	65(61,9%)	142(53,6%)	
7.	Kadar albumin				
	< 3,14, n(%)	118(73,8%)	8(7,6%)	126(47,5%)	<0,001*
	≥3,14, n(%)	42(26,3%)	97 (92,4%)	139(52,5%)	
8.	Angka trombosit				
	<100.000, n(%)	12(7,5%)	3(2,9%)	15(5,7%)	0,173**
	≥ 100.000, n(%)	148(92,5%)	102(97,1%)	250(94,3%)	
9.	Jumlah neutrofil				
	<2300, n(%)	10(6,3%)	4(3,8%)	14(5,3%)	0,576**
	≥2300, n(%)	150(93,8%)	101(96,2%)	251(94,7%)	
10.	Metastasis				
	≤1	150(93,8%)	101(96,2%)	251(94,7%)	0,576**
	>1	10(6,3%)	4(3,8%)	14(5,3%)	
	Hati	64(39,4%)	32(30,5%)	95(35,8%)	0,142*
	Tulang	62(38,8%)	44(41,9%)	106(40,0%)	0,608**
	Otak	9(5,6%)	6(5,7%)	15(5,7%)	1,000**

\* Uji Chi-square; \*\* Uji Fisher's exact, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, PNI: Prognostic Nutritional Index, IMT: Indeks Massa Tubuh, EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

Pada penelitian ini 60,4% subjek memiliki skor PNI <40. Pada kelompok tersebut, sebagian besar subjek berjenis kelamin pria (61,2%) dan berusia ≥ 59 tahun (54,4%). Delapan puluh dua orang (51,2%) subjek dengan skor PNI <40 memiliki IMT < 19,42. Penyakit komorbid diabetes melitus, tuberkulosis, dan PPOK lebih banyak ditemukan pada subjek dengan skor PNI < 40, yaitu sejumlah 68 orang (25,7%). Penyakit tuberkulosis paling banyak ditemukan pada kelompok skor PNI rendah, diikuti dengan PPOK, dan diabetes melitus.

Pada kelompok subjek dengan skor PNI < 40 ditemukan 83 orang (51,9%) memiliki mutasi EGFR dan 73,8% subjek memiliki kadar albumin <3,14. Pada tabel 26 dapat diperhatikan bahwa mayoritas subjek penelitian ini memiliki angka trombosit ≥

100.000 dan jumlah neutrofil ≥ 2.300. Hanya 5,7% dan 5,3% subjek dengan angka trombosit maupun jumlah neutrofil rendah. Sebagian besar subjek tersebut memiliki skor PNI < 40 (7,5% dan 6,3% secara konsekutif).

Metastasis jauh lebih banyak ditemukan pada subjek dengan skor PNI < 40. Metastasis terbanyak terdapat pada tulang (38,8%) diikuti dengan hati (39,4%) dan otak (5,6%). Sebesar 5,3% dari seluruh subjek mengalami metastasis pada >1 organ.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah skor PNI yang rendah akan mempengaruhi mortalitas pada pasien adenokarsinoma paru stadium IV. Analisis lebih lanjut dilakukan untuk memecahkan masalah tersebut dan mengetahui adakah faktor-faktor lain yang meningkatkan risiko mortalitas pasien.

**Tabel 3. Analisis bivariat antara variabel bebas dengan prognosis**

No	Variabel	Prognosis		Total	OR (95%CI)	p
		Hidup	Mati			
1.	Usia					
	≥59 tahun	110(53,1%)	26(44,8%)	136(51,3%)	0,72(0,4-1,29)	0,263*
	<59 tahun	97(46,9%)	32(55,2%)	129(48,7%)		
2.	Jenis kelamin					

	Pria, n(%)	131(63,3%)	39(67,2%)	170(64,2%)	1,19(0,64-2,21)	0,579*
	Wanita, n(%)	76(36,6%)	19(32,8%)	95(35,8%)		
3.	ECOG					
	≥2, n(%)	54(26,1%)	25(43,1%)	79(29,8%)	2,15(1,17-3,93)	0,012*
	<2, n(%)	153(73,9%)	33(56,9%)	186(70,2%)		
4.	IMT					
	≥19,42, n(%)	103(49,8%)	27(46,6%)	130(49,1%)	0,88(0,49-1,58)	0,666*
	<19,42, n(%)	104(50,2%)	31(53,4%)	135(50,9%)		
5.	Komorbid					
	Diabetes melitus, n(%)	11(5,3%)	4(6,9%)	15(5,7%)	1,32(0,41-4,31)	0,424**
	Tuberkulosis, n(%)	32(15,5%)	4(6,9%)	36(13,6%)	0,41(0,14-1,20)	0,093*
	PPOK, n(%)	29(14,0%)	4(6,9%)	33(12,5%)	0,46(0,15-1,35)	0,147*
	Gagal ginjal kronis, n(%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-	-
	<i>Cardiac heart failure</i> , n(%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-	-
	Sirosis hati, n(%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	-	-
6.	Mutasi EGFR					
	Negatif, n(%)	81(39,1%)	42(72,4%)	123(46,4%)	4,08(2,15-7,74)	<0,001*
	Positif, n(%)	126(60,9%)	16(27,6%)	142(53,6%)		
7.	Kadar albumin					
	< 3,14	80(38,6%)	46(79,3%)	126(47,5%)	6,08(3,04-12,18)	<0,001*
	≥3,14	127(61,4%)	12(20,7%)	139(52,5%)		
8.	Metastasis					
	≤ 1 organ	196(96,1%)	55(94,8%)	251(94,7%)	0,97(0,26-3,61)	1,000**
	>1 organ	11(5,3%)	3(5,2%)	14(5,3%)		
	Hati	72(34,8%)	23(39,7%)	95(35,8%)	1,23(0,68-2,24)	0,494*
	Tulang	85(41,1%)	21(36,2%)	106(40,0%)	0,82(0,45-1,49)	0,505*
	Otak	11(5,3%)	4(6,9%)	15(5,7%)	1,32(0,40-4,31)	0,424**
8.	Angka trombosit					
	<100.000	14(6,8%)	1(1,7%)	15(5,7%)	4,14(0,53-32,12)	0,121**
	≥100.000	193(93,2%)	57(98,3%)	250(94,3%)		
9.	Jumlah neutrofil					
	<2300	10(4,8%)	4(6,9%)	14(5,3%)	0,69(0,21-2,27)	0,367**
	≥2300	197(95,2%)	54(93,1%)	251(94,7%)		
10.	PNI					
	<40	109(52,7%)	51(87,9%)	160 (60,4%)	6,55(2,84-15,11)	<0,001*
	≥40	98(47,3%)	7(12,1%)	105(39,6%)		

\* Uji *Chi-square*, \*\* Uji *Fisher's exact*, ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*, PNI: *Prognostic Nutritional Index*, IMT: *Indeks Massa Tubuh*, EGFR: *Epidermal Growth Factor Receptor*

Tabel 3 memuat analisis bivariat antara berbagai variabel bebas dengan prognosis pasien. Usia, jenis kelamin, IMT, penyakit komorbid, metastasis jauh, angka trombosit, maupun jumlah neutrofil tidak berpengaruh secara bermakna pada prognosis subjek penelitian ( $p > 0,05$ ). Pada penelitian ini, negativitas mutasi EGFR meningkatkan

risiko mortalitas sebesar 4,08 kali dibandingkan subjek dengan mutasi EGFR positif ( $p < 0,001$ ,  $OR(95\%CI) = 4,08(2,15-7,74)$ ). Nilai ECOG  $\geq 2$  meningkatkan risiko kematian secara signifikan hingga 2,15 kali lipat lebih tinggi daripada pasien dengan ECOG  $< 2$  ( $p = 0,012$ ,  $OR(95\%CI) = 2,15(1,17-3,93)$ )

Skor PNI secara bermakna meningkatkan risiko kematian. Skor PNI yang rendah terbukti meningkatkan risiko mortalitas hingga 6,55 kali dan bermakna

secara statistik ( $p < 0,001$ ,  $OR(95\%CI) = 6,55(2,84-15,11)$ ).

Variabel usia, jenis kelamin, skor ECOG, mutasi EGFR, dan metastasis hati memiliki  $p < 0,50$  dalam analisis bivariat sehingga variabel-variabel tersebut dianalisis lebih lanjut dengan analisis multivariat. Uji logistik ganda metode *Enter* akan digunakan untuk melihat adakah variabel independen yang paling berperan menyebabkan rendahnya skor PNI.

**Tabel 4. Analisis multivariat terhadap skor PNI**

No	Variabel	Skor PNI		OR(95%CI)	p
		< 40	$\geq 40$		
1.	Usia				
	$\geq 59$ tahun	73(45,6%)	56(53,3%)	Ref	
	<59 tahun	87(54,4%)	49(46,7%)	1,57(0,81-3,05).	0,186
2.	ECOG				
	$\geq 2$ , n(%)	45(28,1%)	34(32,4%)	0,64(0,30-1,34)	0,236
	<2, n(%)	115(71,9%)	71(67,6%)	Ref.	
3.	Mutasi EGFR				
	Positif, n(%)	83(51,9%)	40(38,1%)	Ref.	
	Negatif, n(%)	77(48,1%)	65(61,9%)	1,62(0,84-3,14)	0,154
4.	Kadar albumin				
	< 3,14, n(%)	118(73,8%)	8(7,6%)	33,5(14,8-75,9)	<0,001
	$\geq 3,14$ , n(%)	42(26,3%)	97(92,4%)	Ref.	
5.	Angka trombosit				
	<100.000, n(%)	12(7,5%)	3(2,9%)	Ref.	
	$\geq 100.000$ , n(%)	148(92,5%)	102(97,1%)	0,63(0,11-3,57)	0,601
6.	Metastasis Hati	64(39,4%)	32(30,5%)	1,29(0,63-2,62)	0,489

Ket: ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*, PNI: *Prognostic Nutritional Index*, EGFR: *Epidermal Growth Factor Receptor*

Pada tabel 4 dapat diperhatikan bahwa tidak ada variabel yang berpengaruh secara independen pada skor PNI kecuali nilai albumin. Hasil analisis multivariat dengan skor PNI sebagai variabel dependen menemukan hanya kadar albumin  $< 3,14$  yang berpengaruh terhadap nilai PNI (adjusted OR = 33,5, 95% CI 14,8-75,9,  $p < 0,001$ ).

Analisis multivariat lebih lanjut dilakukan untuk mengetahui adakah faktor

independen maupun variabel bebas yang paling berperan menyebabkan kematian. Variabel usia, skor ECOG, penyakit komorbid, mutasi EGFR, kadar albumin, angka trombosit, jumlah neutrofil, metastasis hati, dan otak, serta jumlah metastasis  $> 1$ , dan skor PNI memiliki nilai  $p < 0,50$  sehingga diinklusi dalam analisis multivariat logistik ganda.

**Tabel 5. Analisis Multivariat Terhadap Prognosis**

No	Variabel	Prognosis		OR (95%CI)	p
		Hidup	Mati		
1.	Usia				
	<59 tahun	97(46,9%)	32(55,2%)	Ref.	
	≥59 tahun	110(53,1%)	26(44,8%)	0,52(0,26-1,05)	0,069
2.	ECOG				
	≥2, n(%)	54(26,1%)	25(43,1%)	Ref.	
	<2, n(%)	153(73,9%)	33(56,9%)	2,26(1,07-4,75)	0,031
3.	Komorbid				
	DM	11(5,3%)	4(6,9%)	1,42(0,31-6,44)	0,652
	Tuberkulosis, n(%)	32(15,5%)	4(6,9%)	0,30(0,08-1,09)	0,068
	PPOK, n(%)	29(14,0%)	4(6,9%)	0,35(0,10-1,28)	0,114
4.	Mutasi EGFR				
	Positif, n(%)	126(60,9%)	16(27,6%)	Ref.	
	Negatif, n(%)	81(39,1%)	42(72,4%)	3,81(1,82-7,98)	<0,001
5.	Kadar albumin				
	< 3,14	80(38,6%)	46(79,3%)	3,88(1,59-9,44)	0,003
	≥3,14	127(61,4%)	12(20,7%)	Ref	
6.	Angka trombosit				
	< 100.000	14(6,8%)	1(1,7%)	Ref.	
	≥ 100.000	193(93,2%)	57(98,3%)	8,05(0,89-72,14)	0,062
7.	Jumlah neutrofil				
	≥2300	197(95,2%)	54(93,1%)	0,66(0,14-3,08)	0,595
	<2300	10(4,8%)	4(6,9%)	Ref.	
8.	Metastasis				
	Hati	72(34,8%)	23(39,7%)	1,62(0,75-3,48)	0,218
	Otak	11(5,3%)	4(6,9%)	1,67(0,36-7,78)	0,510
	>1 organ	11(5,3%)	3(5,2%)	0,41(0,08-2,18)	0,298
	≤ 1 organ	196(96,1%)	55(94,8%)	Ref.	
9.	Skor PNI				
	≥40	98(47,3%)	7(12,1%)	Ref.	
	<40	109(52,7%)	51(87,9%)	3,36(1,16-9,67)	<0,025

Ket: Ref: Referensi, ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*, PNI: *Prognostic Nutritional Index*, EGFR: *Epidermal Growth Factor Receptor*

Hasil analisis multivariat terhadap mortalitas 6 bulan menemukan bahwa ECOG, mutasi EGFR, kadar albumin, dan nilai PNI berhubungan signifikan dan independen dengan mortalitas. ECOG ≥2 meningkatkan risiko mortalitas dalam 6 bulan hingga 2 kali lipat (adjusted OR 2,262, 95% CI 1,075-4,757, nilai p 0,031). Mutasi EGFR negatif berhubungan dengan peningkatan risiko mortalitas dalam 6 bulan hingga 3 kali lipat (adjusted OR 3,813, 95% CI 1,598-9,442, nilai p < 0,001). Kadar albumin < 3,14

berhubungan dengan peningkatan risiko sebesar 2 kali lipat untuk mortalitas dalam 6 bulan (adjusted OR 3,885, 95% CI 1,598-9,442, nilai p = 0,003). Yang terakhir, skor PNI < 40 berhubungan dengan peningkatan risiko sebesar 3 kali lipat untuk mortalitas dalam 6 bulan (adjusted OR 3,356, 95% CI 1,165-9,670, nilai p = 0,025).

## Pembahasan

Kanker paru merupakan keganasan yang paling sering didiagnosis dan insidensinya meningkat dalam tiga dekade terakhir. *Global Cancer Observatory* pada tahun 2018 mengestimasi adanya 2,1 juta kasus kanker paru baru di seluruh dunia, setara dengan 11,6% dari total kasus kanker baru.<sup>8</sup> Angka kejadian penyakit kanker di Indonesia berada pada urutan 8 di Asia Tenggara dan angka kejadian tertinggi di Indonesia untuk pria adalah kanker paru, sebesar 19,4 per 100.000 dengan angka kematian 10,9 per 100.000 penduduk.<sup>9</sup> Tingginya insidensi kanker paru ini meningkatkan penelitian di berbagai aspek untuk memperbaiki prognosis penyakit ini.<sup>10</sup>

Penelitian ini merupakan penelitian kohort retrospektif yang dilakukan pada 265 orang pasien adenokarsinoma paru stadium IV. Subjek penelitian terdiri atas 64,5% pria dan 35,5% wanita. Kanker paru secara umum memang lebih sering ditemukan pada pria daripada wanita, namun insidensinya pada wanita semakin meningkat, bahkan saat ini kanker paru menduduki peringkat keempat sebagai penyebab kanker terbanyak pada wanita dan menyebabkan kematian terbanyak kedua akibat kanker pada wanita.<sup>11</sup> Peningkatan insidensi kanker paru pada pria dan wanita tidak terlepas dari faktor merokok. Beberapa observasi menyimpulkan bahwa wanita lebih berisiko dari pria untuk mendapatkan efek samping karsinogen rokok. Faktor lain seperti perokok pasif, usia tua saat onset adiksi nikotin, perbedaan metabolisme nikotin pada wanita, paparan pekerjaan, asupan makanan, dan penyakit penyerta seperti PPOK juga meningkatkan risiko terjadinya kanker paru pada wanita.<sup>12</sup>

Mayoritas subjek penelitian ini berusia  $\geq 59$  tahun. Kanker paru merupakan salah satu penyakit dengan onset deteksi di usia tua. Hanya 0,5% kanker paru yang terjadi pada usia  $< 40$  tahun. Kondisi ini mungkin disebabkan karena beberapa perubahan fisiologis yang terjadi di usia tua. Kavum toraks dan diafragma mengalami perubahan struktur yang menyebabkan penurunan

*compliance* dinding dada. Pada usia tua juga sering disertai osteoporosis yang memicu kekakuan pada tulang rusuk. Usia tua lebih rentan terhadap infeksi dan mengalami gangguan respon imun. Seluruh faktor tersebut bersama dengan penurunan perbaikan DNA akan memicu kanker paru dan perburukan prognosis.<sup>13</sup>

Dewasa ini telah dikembangkan berbagai pendekatan target terapi molekular individual untuk mengatasi kanker paru, namun prognosis kanker paru masih buruk. Kanker paru menyebabkan angka kematian yang tinggi disertai dengan rendahnya ketahanan hidup 5 tahun, yaitu kurang dari 17%. Parameter prognosis yang tidak adekuat merupakan salah satu alasan buruknya prognosis kanker paru, oleh karena itu, sangat penting untuk menemukan prediktor prognosis yang baik dan mudah diaplikasikan untuk memperbaiki keluaran penyakit ini.<sup>10</sup>

*Prognostic nutritional index* (PNI) pertama kali diperkenalkan oleh Buzby dan tim pada tahun 1980.<sup>15</sup> Berbagai penelitian terdahulu mengembangkan skor PNI untuk memprediksi keluaran jangka panjang pada pasien kanker. Hingga saat ini PNI telah diaplikasikan sebagai prediktor prognosis kanker kolorektal, esofagus, gaster, vesika urinaria, dan ovarium. Penelitian mengenai peran skor PNI dalam memprediksi prognosis kanker paru juga telah dilakukan namun hasilnya bervariasi.<sup>14</sup> Berdasarkan pada fakta tersebut, penelitian ini dilakukan untuk mengklarifikasi peran skor PNI sebagai prediktor prognosis kanker paru, khususnya pada adenokarsinoma paru stadium IV.

Skor PNI pada seluruh subjek penelitian berkisar antara 13,25-46,69 dengan rerata  $\pm$  SD adalah  $31,47 \pm 6,92$ . Penelitian meta analisis yang mengukur skor PNI pada kanker paru dilakukan pada tahun 2018. Pada penelitian tersebut dijumpai titik potong skor PNI pada 10 penelitian berkisar antara 46,24-52,48.<sup>14</sup> Titik potong skor PNI pada penelitian ini dibuat berdasarkan penelitian sebelumnya, dimana  $PNI < 40$  dikategorikan sebagai skor PNI rendah dan  $PNI \geq 40$  dikategorikan sebagai skor PNI tinggi.<sup>3</sup>

Pada penelitian ini terdapat 87,2% subjek dengan skor PNI rendah dan sisanya memiliki skor PNI tinggi. Analisis bivariat pada tabel 26 menunjukkan bahwa hanya variabel mutasi EGFR dan kadar albumin < 3,14 berpengaruh secara bermakna terhadap rendahnya skor PNI. Kadar albumin serum awalnya sering digunakan sebagai indikator status nutrisi, namun penelitian lebih lanjut menunjukkan bahwa limfosit juga berperan penting dalam imunitas terkait sel terhadap berbagai tipe kanker sehingga kombinasi keduanya dalam skor PNI dianggap merefleksikan prognosis pasien dengan lebih baik.<sup>16</sup> Salah satu komponen dalam rumus skor PNI adalah kadar albumin serum, sehingga kondisi hipoalbumin secara langsung pasti mempengaruhi rendahnya skor PNI.

Korelasi antara skor PNI dan mutasi EGFR belum jelas. Belum dijumpai penelitian yang menganalisis hubungan antara skor PNI dan mutasi EGFR di mesin pencari elektronik *Pubmed*. Mutasi EGFR tampaknya mempengaruhi skor PNI secara tidak langsung melalui penekanan sistem imun selular. Pada suatu penelitian mengenai efek penghambatan EGFR pada sel kanker paru dan didapatkan bahwa penghambatan EGFR memicu aktivitas limfosit T dan sel *natural killer* (NK). Pemberian erlotinib dosis rendah meningkatkan aksi lisis sel tumor dan meningkatkan efek apoptosis. tampaknya mutasi EGFR menekan aktivitas limfosit dan sel-sel inflamasi lainnya dan penekanan aktifitas limfosit akan berpengaruh pada turunnya skor PNI.

Skor PNI terbukti berpengaruh secara bermakna terhadap prognosis mortalitas pada penelitian ini. Subjek yang memiliki skor PNI < 40 berisiko mengalami kematian 3,36 kali dari subjek yang memiliki skor PNI  $\geq 40$  ( $p < 0,025$ ,  $OR(95\%CI) = 3,36(1,16-9,67)$ ). Hasil serupa diungkapkan oleh berbagai penelitian terdahulu. Li *et al.* (2018) memaparkan bahwa skor PNI yang rendah meningkatkan risiko kematian sebesar 1,72 kali pada pasien kanker paru tipe SCLC. *Hazard ratio* ini ditemukan lebih tinggi pada pasien NSCLC yaitu sebesar 1,93 kali. Hal ini

menandakan bahwa dampak prognosis skor PNI pada kelompok NSCLC lebih kuat dari kelompok SCLC.<sup>14</sup>

Mekanisme yang mendasari hubungan antara skor PNI dan prognosis pasien cukup kompleks. Karsinogenesis dan pembentukan tumor erat kaitannya dengan inflamasi, terutama pada proliferasi, migrasi, mekanisme penghindaran dari sistem imun pejamu, dan kemoresistensi dari sel tumor.<sup>17</sup> Skor PNI juga mencakup kadar albumin yang mencerminkan status nutrisi pasien kanker. Kondisi hipoalbumin berhubungan dengan malnutrisi dan penurunan berat badan yang menyebabkan mortalitas dan morbiditas yang tinggi.<sup>18</sup>

Pentingnya peran nutrisi di sistem imun telah diketahui sejak lama. Kondisi malnutrisi menghambat imunitas selular dan alami yang selanjutnya meningkatkan kerentanan pejamu terhadap infeksi dan kanker. Berbagai penelitian terdahulu menemukan hasil serupa bahwa skor PNI yang rendah berhubungan dengan rendahnya prognosis pasien kanker.<sup>19</sup> Penurunan skor PNI disebabkan oleh rendahnya angka limfosit dan hipoalbuminemia. Limfosit membunuh sel kanker baru dan penurunan jumlah limfosit mencerminkan kerentanan imunitas tumor.<sup>20</sup> Berbagai sitokin pro inflamasi seperti interleukin (IL)-1, IL-6, dan *tumor necrosis factor alpha* yang diproduksi pada respon inflamasi kronis. Faktor-faktor tersebut menyebabkan hipoalbuminemia dan memicu perkembangan kanker.

Skor performa ECOG  $\geq 2$  memperlihatkan adanya penurunan status fungsional subjek, meliputi penurunan kemampuan merawat diri, kualitas hidup, dan aktifitas fisik. Hal ini merupakan dampak jangka panjang dari kanker. Berbagai faktor dapat menurunkan status fungsional pasien, salah satunya adalah kakeksia dan malnutrisi. Kakeksia lebih berpengaruh pada penurunan fungsional daripada lokasi tumor, durasi tumor, dan stadium kanker. Kakeksia erat kaitannya dengan inflamasi sistemik yang menyertai perluasan kanker dan penurunan asupan nutrisi. Pada kakeksia ditemukan peningkatan neutrofil dan penurunan limfosit,

serta peningkatan CRP. Hipoalbuminemia juga sering ditemukan pada pasien dengan kakeksia sebagai dampak dari gangguan fungsi hati, inflamasi jangka panjang, serta penurunan berat badan yang bermakna.

Penelitian ini memiliki keterbatasan yaitu terkait desain kohort retrospektif. Desain kohort retrospektif menyebabkan data yang diambil hanya terbatas dari rekam medis sehingga mengurangi kelengkapan informasi dan juga tidak bisa mengontrol variabel perancu lainnya.

#### D. Simpulan

Skor PNI terbukti berpengaruh secara bermakna terhadap prognosis mortalitas pada pasien kanker paru jenis adenokarsinoma stadium IV. Subyek yang memiliki skor PNI < 40 berisiko mengalami kematian 3 kali dari subjek yang memiliki skor PNI  $\geq 40$  (*adjusted* OR 3,356, 95% CI 1,165-9,670, nilai  $p = 0,025$ ).

Skor PNI bisa dipertimbangkan sebagai faktor prognostik pada pasien dengan adenokarsinoma stadium IV. Perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui apakah tindakan yang memperbaiki PNI dapat memperbaiki *outcome* pasien dengan adenokarsinoma stadium IV.

#### Daftar Pustaka

1. Jian-hui, C., Iskandar, E.A., Cai, S., Chen, C., Wu, H., Xu, J., He, Y., 2016. Significance of Onodera's prognostic nutritional index in patients with colorectal cancer: a large cohort study in a single Chinese institution. *Tumor Biol.* 37, 3277–3283 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26438061/>
2. Mori, S., Usami, N., Fukumoto, K., Mizuno, T., Kuroda, H., Sakakura, N., *et al.*, 2015. The Significance of the Prognostic Nutritional Index in Patients with Completely Resected Non-Small Cell Lung Cancer. *PloS One* 10, e0136897 <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0136897>
3. Shimizu, Katsuhiko., Okita, Riki., Saisho, Shinsuke., Yukawa, Takuro., 2015. Prognostic nutritional index before adjuvant chemotherapy predicts chemotherapy compliance and survival among patients with non small cell lung cancer., *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015:11 1555-1561 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4603722/>
4. Schlag, P., Fritz, T., Hölting, T., 1988. Prognostic significance of nutritional status in cancer surgery. *Recent Results Cancer Res. Fortschritte Krebsforsch. Progres Dans Rech. Sur Cancer* 108, 154–159.
5. Yu- Suo, Tong., Juan, Tan., Xi- Lei, Zhou., Ya- Qi, Song., Ying- Jian, Song., 2017. Systemic immune- inflammation index predicting chemoradiation resistance and poor outcome in patients with stage III non- small cell lung cancer, Tong et al. *J Transl Med* (2017) 15:221 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29089030/>
6. Sheng, Jin., Peng Yang, Yun., Xiang Ma, Yu., Qin, Tao., 2016, Low prognostic nutritional index correlates with worse survival in patient with advanced NSCLC following EGFR-TKIs., *PLOS ONE* <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0147226>
7. Hulley, Stephen., Cummings, Steven., Browner, Warren., Grady, Deborah., and Newman, Thomas., 2013. *Designing Clinical Research*, Lippincott Williams and Wilkins. [https://tilda.tcd.ie/epidemiology-biostatistics-course/course-material/assets/Class2/Designingclinic alresearch\\_4th-edition.pdf](https://tilda.tcd.ie/epidemiology-biostatistics-course/course-material/assets/Class2/Designingclinic alresearch_4th-edition.pdf)
8. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A., 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 68:394–424.

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/>
9. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2019. Hari kanker sedunia 2019. Disadur dari <https://www.depkes.go.id/article/view/19020100003/hari-kanker-sedunia-2019.html>. 28 Januari 2020
  10. Alberg, A.J., Ford, J.G., Samet, J.M., 2007. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 132:29–55 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17873159/>
  11. Ferlay, J., Shin, H.R., Bray, F., 2010. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*, 127:2893-917 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21351269/>
  12. Rodriguez, R.B., Fuentes, J.M., 2012. Lung cancer in women. *Lung Cancer*, 3:79-89. Venuta, 2016 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28210127/>
  13. Li, D., Yuan, X., Liu, J., Li, C., Li, W., 2018. Prognostic value of prognostic nutritional index in lung cancer: A Meta analysis. *J Thorac Dis*, 10:5298-5307. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6196222/>
  14. Buzby, G.P., Mullen, J.L., Matthews, D.C., Hobbs, C.L., Rosato, E.F., 1980. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am. J. Surg.* 139, 160–167. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7350839/>
  15. Gupta, D., Lis, C.G., 2010. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J*; 9:69. doi: 10.1186/1475-2891-9-69 PMID: 21176210 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21176210/>
  16. Dominguez, C., Tsang, KY., Palena, C., 2016. Short term EGFR blockade enhances immune-mediated cytotoxicity of EGFR mutant lung cancer cells: Rationale for combination therapies. *Cell Death Dis*, 29:1-13 <https://www.nature.com/articles/cddis2016297>
  17. Deme, D., Telekes, A., 2018. Prognostic importance of albumin in oncology. *Orv Hetil*, 159:96-106. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29332415/>
  18. Hoffmann, T.K., Dworacki, G., Tsukihito T., 2002. Spontaneous apoptosis of circulating T lymphocytes in patients with head and neck cancer and its clinical importance. *Clinical Cancer Research*, 8:2553–2562. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12171883/>
  19. Ceze, N., Thibault, G., Goujon, G., 2011. Pre-treatment lymphopenia as a prognostic biomarker in colorectal cancer patients receiving chemotherapy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 68:1305–1313. Markar, 2017 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21448592/>
  20. Richards, C.H., Roxburgh, C.S.D., MacMillan, M.R., 2012. The relationships between body composition and the systemic inflammatory response in patients with primary operable colorectal cancer. *PLOS ONE*, 7: 1-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22870258/>