

ANALISIS RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT PADA PASIEN CARCINOMA MAMMAE DENGAN RISIKO KEJADIAN EFUSI PLEURA

Gerald Randy Lolongan¹, *Adrian Tangkilisan², Wega Sukanto³,
Fima Lanra Fredrik G. Langi⁴

¹⁻⁴Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi, Kota Manado, Sulawesi Utara, Indonesia

ABSTRAK

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker yang paling sering ditemukan, dengan komplikasi seperti efusi pleura yang dapat memperburuk prognosis pasien. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara Rasio Neutrofil-Limfosit (RNL) dan kejadian efusi pleura pada pasien karsinoma mammae di RSUP Prof Dr. R.D. Kandou Manado. Penelitian ini menggunakan desain potong lintang dengan pendekatan retrospektif, melibatkan 196 pasien kanker payudara yang terbagi menjadi dua kelompok: pasien dengan dan tanpa efusi pleura. Hasil penelitian menunjukkan bahwa meskipun RNL pada pasien dengan efusi pleura sedikit lebih tinggi (rerata $4,83 \pm 5,42$) dibandingkan tanpa efusi pleura (rerata $3,58 \pm 3,97$), dengan p-value 0,084, perbedaan ini tidak signifikan secara statistik. Namun, analisis regresi logistik multivariat menunjukkan bahwa faktor-faktor seperti stadium kanker IV (OR 5,80; $p = 0,015$) dan pembesaran kelenjar getah bening supraklavikula (OR 6,85; $p < 0,001$) lebih dominan dalam memprediksi efusi pleura. Selain itu, nilai neutrofil pada pasien dengan efusi pleura ($64,08 \pm 18,45$) secara signifikan lebih tinggi dibandingkan tanpa efusi pleura ($59,81 \pm 17,25$) dengan p-value 0,048, dan kadar neutrofil juga menunjukkan perbedaan signifikan berdasarkan jumlah lobus paru yang terlibat dalam efusi pleura ($p = 0,047$). RNL tidak terbukti menjadi biomarker yang kuat untuk memprediksi efusi pleura secara independen.

Kata kunci: Kanker Payudara, Efusi Pleura, Rasio Neutrofil-Limfosit, Biomarker, Prognosis

ABSTRACT

Breast cancer is one of the most commonly found types of cancer, with complications such as pleural effusion that can worsen the patient's prognosis. This study aims to analyze the relationship between the Neutrophil-Lymphocyte (RNL) Ratio and the incidence of pleural effusion in mammary carcinoma patients at Prof. Dr. R.D. Kandou Manado Hospital. This study used a cross-sectional design with a retrospective approach, involving 196 breast cancer patients who were divided into two groups: patients with and without pleural effusion. The results showed that although RNL in patients with pleural effusion was slightly higher (mean 4.83 ± 5.42) than without pleural effusion (mean 3.58 ± 3.97), with a p-value of 0.084, this difference was not statistically significant. However, multivariate logistic regression analysis showed that factors such as stage IV cancer (OR 5.80; $p = 0.015$) and supraclavicular lymph node enlargement (OR 6.85; $p < 0.001$) were more dominant in predicting pleural effusion. In addition, neutrophil values in patients with pleural effusion (64.08 ± 18.45) were significantly higher than those without pleural effusion (59.81 ± 17.25) with a p-value of 0.048, and neutrophil levels also showed significant differences based on the number of pulmonary lobes involved in pleural effusion ($p = 0.047$). RNL has not been shown to be a strong biomarker for independently predicting pleural effusion.

Keywords: Breast Cancer, Pleural Effusion, Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Biomarker, Prognosis

(*)Korespondensi: atangkilisan4@dosenlb.unsrat.ac.id

Pendahuluan

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker yang paling umum terjadi di seluruh dunia, dengan insiden yang terus meningkat, termasuk di Indonesia, di mana tercatat lebih dari 65.000 kasus baru setiap tahun.¹ Kanker ini dapat berkembang di saluran yang membawa susu ke puting (*ductal carcinoma*) atau pada kelenjar yang memproduksi susu (*lobular carcinoma*). Selama perkembangan penyakit, kanker payudara dapat menyebar ke bagian tubuh lainnya, memicu komplikasi serius, salah satunya adalah efusi pleura.² Efusi pleura adalah akumulasi cairan dalam rongga pleura, yang berfungsi untuk melapisi paru-paru, dan sering kali berhubungan dengan kondisi inflamasi atau metastasis kanker. *Malignant pleural effusion*, yang berasal dari metastasis kanker, banyak ditemukan pada pasien kanker payudara, serta dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien dan menyebabkan gangguan respirasi.³ Oleh karena itu, penting untuk memahami faktor-faktor yang berperan dalam terjadinya efusi pleura, seperti status inflamasi yang dapat dilihat melalui rasio neutrofil-limfosit (NLR), yang berfungsi sebagai biomarker prognostik dan prediktor komplikasi pada pasien kanker.⁴

Rasio neutrofil-limfosit (NLR) telah diidentifikasi sebagai indikator inflamasi sistemik yang berperan penting dalam prognostik kanker. Beberapa penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa tingkat NLR yang tinggi sering ditemukan pada pasien dengan stadium kanker payudara yang lebih lanjut dan terkait dengan prognosis yang buruk.^{1,5} Penelitian ini juga mengungkapkan bahwa peradangan yang lebih tinggi dapat berkontribusi pada invasi dan metastasis kanker, serta mempengaruhi perjalanan klinis penyakit, termasuk perkembangan efusi pleura.^{6,7} Meskipun terdapat penelitian

yang menghubungkan NLR dengan prognosis pasien kanker payudara, sedikit penelitian yang secara khusus membahas hubungan NLR dengan kejadian efusi pleura, terutama dalam konteks kanker payudara. Gap ini memberikan ruang untuk penelitian lebih lanjut mengenai potensi NLR sebagai penanda yang lebih spesifik dalam memprediksi risiko efusi pleura pada pasien dengan kanker payudara.

Berdasarkan latar belakang tersebut, hipotesis yang diajukan dalam penelitian ini adalah adanya perbedaan yang signifikan antara NLR pada pasien karsinoma mammae dengan efusi pleura dan yang tanpa efusi pleura. Penelitian ini memiliki urgensi yang tinggi mengingat pentingnya pemahaman tentang faktor inflamasi yang dapat mempengaruhi prognosis pasien kanker payudara. Efusi pleura tidak hanya memperburuk kondisi respirasi pasien, tetapi juga dapat menunjukkan perkembangan kanker yang lebih lanjut. Oleh karena itu, analisis NLR sebagai indikator inflamasi diharapkan dapat memberikan informasi prognostik yang lebih akurat, yang tidak hanya berfokus pada pengobatan kanker primer tetapi juga memperhitungkan faktor-faktor lain seperti komplikasi efusi pleura yang memperburuk kualitas hidup pasien.⁸ Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara rasio neutrofil-limfosit (NLR) dengan kejadian efusi pleura pada pasien karsinoma mammae di RSUP Prof Dr. R.D. Kandou Manado dan untuk mengidentifikasi nilai NLR pada pasien dengan karsinoma mammae yang mengalami efusi pleura dan yang tidak mengalaminya, serta mengeksplorasi potensi NLR sebagai prediktor risiko efusi pleura serta untuk menganalisis hubungan antara NLR dengan faktor-faktor lain seperti stadium kanker,

komorbiditas, dan jenis terapi yang diterima pasien.

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan pendekatan retrospektif dan desain *cross-sectional*.^{9,10} Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara Rasio Neutrofil Limfosit (NLR) dengan kejadian efusi pleura pada pasien karsinoma mammae di RSUP Prof Dr. R.D. Kandou Manado selama periode September 2022 hingga Desember 2023. Data yang digunakan merupakan data sekunder yang diperoleh dari rekam medis pasien rawat inap dengan diagnosa karsinoma mammae yang telah dikonfirmasi secara histopatologis. Variabel bebas dalam penelitian ini adalah NLR yang diukur dari hasil laboratorium darah pasien, sedangkan variabel terikatnya adalah kejadian efusi pleura pada pasien tersebut. Sampel penelitian ini terdiri dari pasien yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu pasien dengan data lengkap mengenai NLR dan status efusi pleura, berusia 30 tahun ke atas, serta tidak memiliki kondisi

inflamasi atau infeksi akut lainnya. Sampel dihitung berdasarkan rumus perhitungan besar sampel dengan ukuran minimum 126 pasien, yang terbagi menjadi dua kelompok, yaitu 63 pasien dengan efusi pleura dan 63 pasien tanpa efusi pleura. Pengumpulan data dilakukan dengan mengikuti kaidah etik penelitian subjek manusia yang berlaku di rumah sakit, setelah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Rumah Sakit Prof Dr. R.D. Kandou Manado. Pengolahan data dilakukan melalui tahap editing, coding, processing, dan cleaning sebelum dianalisis menggunakan *software SPSS* versi 26 for Windows.^{11,12} Analisis data dilakukan dalam dua tahap: pertama, uji distribusi normal dengan *Kolmogorov-Smirnov* atau *Shapiro-Wilk*, dan kedua, uji komparatif Independen *T-Test* atau *Mann Whitney*, serta uji regresi linear untuk memodelkan hubungan antara NLR dan kejadian efusi pleura.^{13,14}

Hasil Penelitian

Demografis dan Karakteristik Subjek Penelitian

Tabel 1. Data Demografis Subjek Penelitian

Variabel	Frekuensi (n) / Rata-rata ± Deviasi Standar	<i>P-value</i> (Uji Normalitas K-S)
Nilai Neutrofil	61,79 ± 17,89	0,010
Nilai Limfosit	26,92 ± 16,55	0,001
Rasio Neutrofil-Limfosit	4,16 ± 4,73	0,0005
Efusi Pleura		
Ya	95(48%)	
Tidak	101 (52%)	

Berdasarkan Tabel 1. Data demografis mengenai nilai neutrofil, limfosit, dan rasio neutrofil-limfosit (RNL) pada pasien kanker payudara.

Nilai rata-rata neutrofil pada pasien adalah 61,79 ± 17,89, dengan *p-value* sebesar 0,010, menunjukkan bahwa distribusi neutrofil tidak normal (hasil uji

normalitas Kolmogorov-Smirnov signifikan). Nilai limfosit memiliki rata-rata $26,92 \pm 16,55$ dengan $p\text{-value}$ 0,001, yang juga menunjukkan distribusi data yang tidak normal. Rasio neutrofil-

limfosit (RNL) tercatat dengan rata-rata $4,16 \pm 4,73$ dan $p\text{-value}$ 0,0005, yang mengindikasikan bahwa data ini juga tidak terdistribusi normal.

Rerata Nilai Variabel Antar Kelompok Efusi dan Tanpa Efusi

Tabel 2. Perbandingan Nilai Rata-Rata Masing-Masing Variabel Antar Kelompok Efusi

Variabel	Nilai Rata-rata $\pm$ Deviasi Standar		$P\text{-value}$
	Efusi	Defusi	
Neutrofil	$64,08 \pm 18,45$	$59,81 \pm 17,25$	0,048
Limfosit	$25,45 \pm 17,88$	$28,20 \pm 15,30$	0,089
Rasio Neutrofil-Limfosit	$4,83 \pm 5,42$	$3,58 \pm 3,97$	0,084

Berdasarkan Tabel 2. Data tersebut membandingkan nilai rata-rata neutrofil, limfosit, dan rasio neutrofil-limfosit (RNL) antara pasien dengan efusi pleura dan tanpa efusi pleura. Hasil analisis menunjukkan bahwa nilai neutrofil pada kelompok pasien dengan efusi pleura ($64,08 \pm 18,45$) lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok tanpa efusi pleura ($59,81 \pm 17,25$), dengan $p\text{-value}$ sebesar 0,048, yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara

kedua kelompok. Namun, nilai limfosit pada kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan signifikan ($p = 0,089$), meskipun pasien tanpa efusi pleura memiliki nilai rata-rata limfosit yang sedikit lebih tinggi. Rasio neutrofil-limfosit (RNL) pada kelompok dengan efusi pleura ($4,83 \pm 5,42$) sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok tanpa efusi pleura ($3,58 \pm 3,97$), namun $p\text{-value}$ 0,084 menunjukkan bahwa perbedaan ini tidak signifikan.

Karakteristik Pasien dengan Karsinoma Mammar

Tabel 3. Demografis dan Karakteristik Klinis Pasien Kanker Payudara dan Efusi Pleura

Variabel	n (%)	Med (Q1 ; Q3)
Usia	—	57,5 (49,0 ; 64,0)
Indeks Massa Tubuh (IMT) (kg/m^2)	—	21,3 (19,6 ; 22,4)
Neutrofil (%)	—	61,0 (52,5 ; 72,0)
Limfosit (%)	—	25,0 (15,0 ; 34,5)
Rasio Neutrofil Limfosit (RNL)	—	2,4 (1,5 ; 4,7)
Stadium Kanker		
- Stadium II/III	119 (61%)	—
- Stadium IV	75 (39%)	—
Pembesaran Kelenjar Getah Bening (KGB)		
- Salah Satu KGB	146 (74%)	—
- Aksila (1)	83 (42%)	—
- Aksila (≥ 2)	59 (30%)	—
- Supra Klavikula	43 (22%)	—
Terapi Kanker		

- Kemoterapi	122 (62%)	—
- Kemoradiasi	39 (20%)	—
- Metastasis	70 (36%)	—
Efusi Pleura		
- Tanpa Efusi	101 (52%)	—
- Dengan Efusi	95 (48%)	—
Jumlah Lobus dengan Efusi Pleura		
- Tanpa Efusi	101 (52%)	—
- Unilateral	74 (38%)	—
- Bilateral	21 (11%)	—

Berdasarkan Tabel 3. Data ini menggambarkan karakteristik demografis dan klinis pasien kanker payudara yang dikategorikan berdasarkan keberadaan efusi pleura. Usia rata-rata pasien adalah 57,5 tahun, dengan rentang usia antara 49 hingga 64 tahun. Indeks massa tubuh (IMT) pasien rata-rata adalah 21,3 kg/m², dengan kisaran 19,6 hingga 22,4. Neutrofil dan limfosit rata-rata masing-masing adalah 61,0% dan 25,0%, dengan rentang yang cukup lebar, yaitu antara 52,5% hingga 72% untuk neutrofil, dan 15% hingga 34,5% untuk limfosit. Rasio neutrofil-limfosit (RNL) pasien rata-rata adalah

2,4, dengan kisaran antara 1,5 hingga 4,7. Sebagian besar pasien berada pada stadium kanker II/III (61%), sedangkan 39% berada pada stadium IV. Pembesaran kelenjar getah bening (KGB) banyak terjadi pada pasien, dengan 74% mengalami salah satu KGB yang membesar. Kemoterapi adalah terapi yang paling banyak diterima oleh pasien, yaitu 62%, diikuti oleh 20% pasien yang menjalani kemoradiasi. Sebanyak 36% pasien juga mengalami metastasis. Prevalensi efusi pleura pada pasien terbagi hampir setara, dengan 52% pasien tanpa efusi pleura dan 48% dengan efusi pleura.

Karakteristik dan Rasio Neutrofil Limfosit Pasien Karsinoma Mammarum Dengan dan Tanpa Efusi Pleura

Tabel 4. Perbandingan Karakteristik dan Rasio Neutrofil Limfosit Pasien Karsinoma Mammarum dengan dan tanpa Efusi Pleura

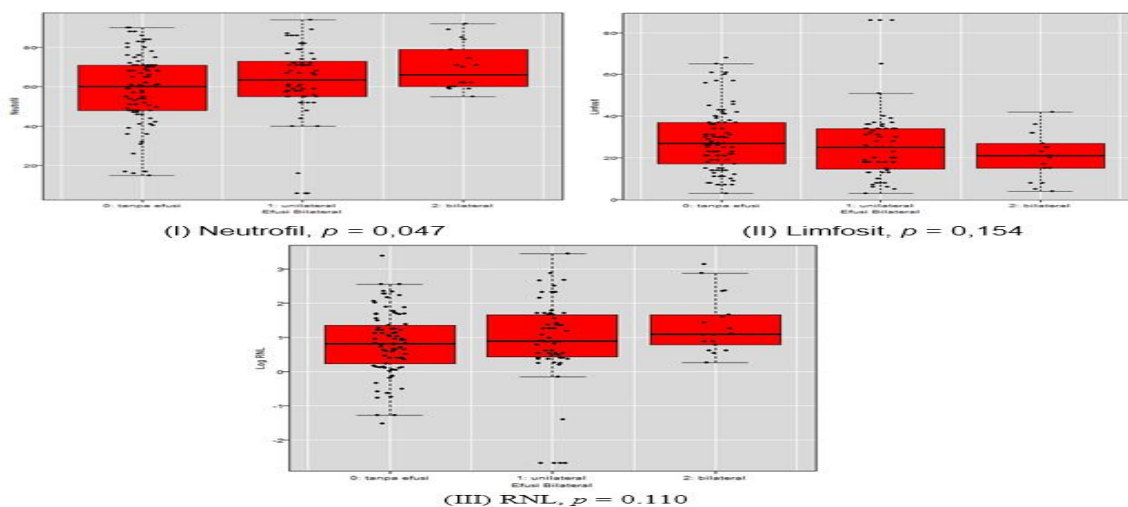
Variabel	Total (N = 196)	Dengan Efusi (N = 95)	Tanpa Efusi (N = 101)	<i>p-value</i>
	Med (Q_1 , Q_3)	Med (Q_1 , Q_3)	Med (Q_1 , Q_3)	
Usia	57,5 (49,0; 64,0)	57,0 (49,0; 63,0)	59,0 (50,0; 65,0)	0,205
IMT (kg/m ²)	21,3 (19,6; 22,4)	21,3 (19,1; 22,3)	21,3 (20,2; 22,4)	0,294
Stadium Kanker, n (%)				
- Stadium II/III	119 (61)	51 (54)	67 (68)	0,052
- Stadium IV	75 (39)	44 (46)	31 (32)	
Pembesaran Kelenjar Getah Bening (KGB), n (%)				
- Salah Satu KGB	146 (74)	77 (76)	69 (73)	0,678
- KGB Aksila	142 (72)	76 (75)	66 (69)	0,457
- KGB Supra Klavikula	43 (22)	12 (13)	32 (34)	<0,001

Terapi Kanker, n (%)				
- Kemoterapi	122 (62)	58 (57)	64 (67)	0,198
- Kemoradiasi	39 (20)	21 (22)	18 (19)	0,885
- Metastasis	70 (36)	31 (33)	39 (41)	0,173
Neutrofil (%)	61,0 (52,5; 72,0)	64,0 (56,4; 74,0)	60,0 (48,0; 71,0)	0,051
Limfosit (%)	25,0 (15,0; 34,5)	24,0 (15,0; 34,0)	27,0 (17,0; 37,0)	0,115
Rasio Neutrofil Limfosit (RNL)	2,4 (1,5; 4,7)	2,8 (1,7; 5,3)	2,3 (1,3; 3,9)	0,093

Berdasarkan Tabel 4. Data ini membandingkan karakteristik dan rasio neutrofil-limfosit antara pasien karsinoma mammae dengan dan tanpa efusi pleura. Hasilnya menunjukkan bahwa usia rata-rata pasien dengan efusi pleura (57,0 tahun) sedikit lebih muda dibandingkan dengan pasien tanpa efusi pleura (59,0 tahun), meskipun perbedaan ini tidak signifikan ($p = 0,205$). Begitu pula dengan nilai IMT yang tidak menunjukkan perbedaan signifikan antara kedua kelompok ($p = 0,294$). Pasien dengan efusi pleura cenderung memiliki stadium kanker yang lebih tinggi, dengan 54% pasien mengalami stadium II/III, sementara 68% pasien tanpa efusi pleura berada pada stadium tersebut, meskipun perbedaan ini juga tidak signifikan ($p = 0,052$). Pembesaran

kelenjar getah bening (KGB) terjadi lebih banyak pada pasien dengan efusi pleura, meskipun perbedaan tersebut tidak signifikan ($p = 0,678$). Perbedaan yang signifikan ditemukan pada lokasi KGB, dimana pasien dengan efusi pleura lebih banyak mengalami pembesaran KGB supra klavikula ($p < 0,001$). Pada analisis nilai neutrofil, pasien dengan efusi pleura memiliki nilai rata-rata neutrofil yang sedikit lebih tinggi dibandingkan pasien tanpa efusi pleura (64,0% vs 60,0%), dengan p -value mendekati signifikansi ($p = 0,051$). Rasio neutrofil-limfosit (RNL) antara kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan signifikan ($p = 0,093$), meskipun pasien dengan efusi pleura memiliki nilai RNL yang sedikit lebih tinggi.

Profil Rasio Neutrofil Limfosit pada *Carcinoma Mammae* dengan Efusi Pleura



Gambar 1. Distribusi Neutrofil, Limfosit, dan Rasio Netrofil Limfosit (RNL) pada Penderita Karsinoma Mammae menurut Jumlah Lobus Paru yang Mengalami Efusi Pleura

Berdasarkan Gambar 1. Data tersebut menunjukkan distribusi nilai neutrofil, limfosit, dan rasio neutrofil-limfosit (RNL) pada pasien dengan karsinoma mammae berdasarkan jumlah lobus paru yang mengalami efusi pleura. Pada panel pertama, nilai p untuk neutrofil adalah 0,047, yang menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara kelompok tanpa efusi, unilateral, dan bilateral. Ini

mengindikasikan bahwa kadar neutrofil bervariasi tergantung pada jumlah lobus yang terlibat dalam efusi pleura. Pada panel kedua, nilai p untuk limfosit adalah 0,154, yang menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan antara kelompok-kelompok tersebut. Sementara itu, pada panel ketiga, nilai p untuk rasio neutrofil-limfosit (RNL) adalah 0,110, yang juga tidak menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok.

Analisis Regresi Logistik Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit dan Efusi Pleura pada Karsinoma Mammae

Tabel 5. Hasil Analisis Regresi Logistik Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit dan Efusi Pleura pada Karsinoma Mammae

Prediktor	Univariat		Multivariat	
	OR (95%CI)	p	OR (95% CI)	p
Usia	0,99 (0,97 ; 1,02)	0,543	—	—
IMT	0,92 (0,83 ; 1,01)	0,082	0,89 (0,80 ; 0,99)	0,034
Stadium: IV vs II/III	1,86 (1,04 ; 3,35)	0,037	5,80 (1,41 ; 23,81)	0,015
Pembesaran KGB				
- Salah Satu	0,83 (0,44 ; 1,57)	0,563	—	—
- Aksila	0,75 (0,40 ; 1,40)	0,367	0,32 (0,15 ; 0,71)	0,005
- Supraklavikula	4,16 (1,95 ; 8,86)	<0,001	6,85 (2,66 ; 17,68)	<0,001
Kemoterapi	1,53 (0,86 ; 2,74)	0,152	—	—
Kemoradiasi	0,89 (0,44 ; 1,80)	0,747	—	—
Metastasis	1,57 (0,87 ; 2,83)	0,131	0,30 (0,07 ; 1,23)	0,093
RNL	1,06 (0,99 ; 1,14)	0,112	1,05 (0,98 ; 1,14)	0,170
Outcome: Jumlah Lobus Paru dengan Efusi Pleura				
Usia	0,99 (0,97 ; 1,02)	0,551	—	—

IMT	0,92 (0,83 ; 1,01)	0,095	0,90 (0,81 ; 0,99)	0,038
Stadium: IV vs II/III	1,64 (0,94 ; 2,86)	0,079	1,88 (1,00 ; 3,53)	0,050
Pembesaran KGB				
- Salah Satu	0,92 (0,50 ; 1,68)	0,775	—	—
- Aksila	0,86 (0,48 ; 1,55)	0,615	0,39 (0,19 ; 0,80)	0,010
- Supraklavikula	3,50 (0,78 ; 2,42)	<0,001	4,61 (2,07 ; 10,27)	<0,001
Kemoterapi	1,37 (0,78 ; 2,42)	0,274	—	—
Kemoradiasi	0,85 (0,43 ; 1,67)	0,637	—	—
Metastasis	1,54 (0,88 ; 2,69)	0,132	—	—
RNL	1,06 (1,00 ; 1,13)	0,065	1,06 (0,99 ; 1,13)	0,097

Berdasarkan Tabel 5. Data ini menunjukkan hasil analisis regresi logistik untuk menilai hubungan antara rasio neutrofil-limfosit (RNL) dan efusi pleura pada pasien karsinoma mammae. Pada analisis univariat, beberapa prediktor menunjukkan hubungan yang signifikan dengan efusi pleura. Stadium kanker (IV vs II/III) menunjukkan odds ratio (OR) sebesar 1,86 (95% CI: 1,04; 3,35, $p = 0,037$), yang berarti pasien dengan stadium IV lebih cenderung mengalami efusi pleura. Selain itu, pembesaran KGB pada lokasi supraklavikula juga memiliki OR yang sangat signifikan, yaitu 4,16 (95% CI: 1,95; 8,86, $p < 0,001$). Namun, setelah melakukan analisis multivariat, stadium kanker IV dan pembesaran KGB supraklavikula tetap menunjukkan hasil yang signifikan, dengan OR 5,80 (95% CI: 1,41; 23,81, $p = 0,015$) dan 6,85 (95% CI: 2,66; 17,68, $p < 0,001$), masing-masing. Selain itu, IMT juga menunjukkan hasil signifikan setelah multivariat, dengan OR 0,89 (95% CI: 0,80; 0,99, $p = 0,034$). Pada analisis untuk outcome jumlah lobus paru yang terlibat dalam efusi pleura, RNL tidak

menunjukkan hubungan signifikan pada analisis univariat maupun multivariat ($p > 0,05$).

Profil Demografis dan Karakteristik Subjek Penelitian

Penelitian ini memberikan wawasan mengenai profil demografis dan karakteristik klinis pasien karsinoma mammae, yang menunjukkan bahwa mayoritas pasien berusia rata-rata 57,5 tahun, dengan kisaran usia 49 hingga 64 tahun, mengindikasikan kanker payudara lebih sering ditemukan pada usia dewasa lanjut. Rata-rata Indeks Massa Tubuh (IMT) pasien adalah 21,3 kg/m^2 , menunjukkan status gizi yang relatif normal, sementara nilai laboratorium menunjukkan rata-rata neutrofil 61,0% dan limfosit 25,0%, dengan rasio neutrofil-limfosit (RNL) rata-rata 2,4, yang mencerminkan keadaan inflamasi pasien. Sebagian besar pasien berada pada stadium kanker II/III (61%), meskipun 39% berada pada stadium IV, yang menunjukkan bahwa kanker payudara sering ditemukan pada stadium awal, namun stadium lanjut juga cukup signifikan. Pembesaran kelenjar

getah bening (KGB) ditemukan pada 74% pasien, terutama pada aksila dan supraklavikula, dan terapi kemoterapi adalah yang paling umum diterima (62%). Prevalensi efusi pleura hampir seimbang, dengan 48% pasien mengalaminya, menandakan bahwa efusi pleura merupakan komplikasi yang umum pada karsinoma mammae.

Perbandingan Nilai Variabel Antar Kelompok Efusi dan Tanpa Efusi

Perbandingan nilai variabel antara kelompok dengan efusi pleura dan tanpa efusi pleura menunjukkan beberapa perbedaan, meskipun sebagian besar tidak signifikan. Nilai neutrofil pada kelompok dengan efusi pleura ($64,08 \pm 18,45$) lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa efusi pleura ($59,81 \pm 17,25$), dengan *p-value* 0,048, yang menunjukkan perbedaan signifikan, mengindikasikan adanya reaksi inflamasi yang lebih tinggi pada kelompok ini. Sebaliknya, perbandingan nilai limfosit antara kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan signifikan ($p = 0,089$), meskipun nilai rata-rata limfosit pada kelompok tanpa efusi pleura sedikit lebih tinggi. Rasio neutrofil-limfosit (RNL) juga tidak menunjukkan perbedaan signifikan ($p = 0,084$), meskipun kelompok dengan efusi pleura memiliki nilai RNL yang sedikit lebih tinggi ($4,83 \pm 5,42$) dibandingkan dengan kelompok tanpa efusi pleura ($3,58 \pm 3,97$). Hal ini menunjukkan bahwa meskipun ada kecenderungan peningkatan RNL pada pasien dengan efusi pleura, perbedaan tersebut tidak cukup signifikan untuk dijadikan indikator kuat dalam memprediksi efusi pleura. Secara keseluruhan, analisis ini menunjukkan bahwa neutrofil mungkin menjadi faktor yang lebih penting dalam membedakan kedua kelompok tersebut, sementara limfosit dan RNL tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan.

Karakteristik Klinis Pasien Karsinoma Mammae dengan dan Tanpa Efusi Pleura

Karakteristik klinis pasien karsinoma mammae dengan dan tanpa efusi pleura menunjukkan beberapa perbedaan yang dapat memengaruhi prognosis dan pengelolaan penyakit. Sebagian besar pasien berada pada stadium II/III (61%), meskipun 39% berada pada stadium IV, dengan kecenderungan pasien dengan efusi pleura lebih banyak berada pada stadium IV, yang mungkin terkait dengan perkembangan kanker yang lebih lanjut. Pembesaran kelenjar getah bening (KGB) ditemukan pada 74% pasien, dengan lebih banyak pasien dengan efusi pleura mengalami pembesaran KGB pada lokasi supraklavikula, yang sering kali berhubungan dengan stadium lanjut. Terapi kemoterapi adalah yang paling umum diterima (62%), namun tidak ada perbedaan signifikan antara kelompok dengan dan tanpa efusi pleura dalam jenis terapi. Metastasis ditemukan pada 36% pasien, tanpa perbedaan signifikan antar kelompok. Nilai laboratorium menunjukkan sedikit peningkatan kadar neutrofil pada pasien dengan efusi pleura (64,0%) dibandingkan dengan kelompok tanpa efusi pleura (60,0%), meskipun perbedaan ini tidak signifikan ($p = 0,051$). Limfosit pada kelompok dengan efusi pleura sedikit lebih rendah (24,0%) dibandingkan kelompok tanpa efusi pleura (27,0%), namun perbedaan ini juga tidak signifikan ($p = 0,115$). Rasio neutrofil-limfosit (RNL) tidak menunjukkan perbedaan signifikan ($p = 0,093$), meskipun nilai RNL pada pasien dengan efusi pleura sedikit lebih tinggi.

Perbandingan Rasio Neutrofil Limfosit pada Pasien dengan dan Tanpa Efusi Pleura

Penggunaan analisis rasio neutrofil-limfosit (NLR) sebagai

biomarker prognostik dapat memberikan wawasan penting mengenai status imun dan prognosis pasien dengan karsinoma mammae, khususnya dalam konteks efusi pleura. Penelitian ini menunjukkan bahwa usia rata-rata pasien dengan efusi pleura sedikit lebih muda dibandingkan dengan pasien tanpa efusi pleura ($p = 0,205$), yang sejalan dengan temuan lain yang melaporkan bahwa usia tidak selalu berkorelasi dengan hasil klinis yang signifikan dalam kanker.¹⁵ Sebaliknya, pembesaran kelenjar getah bening supraklavikula lebih sering ditemukan pada pasien dengan efusi pleura ($p < 0,001$), yang mengindikasikan bahwa efusi pleura pada pasien dengan kanker payudara cenderung terkait dengan metastasis regional yang lebih agresif.¹⁶ Meskipun rasio neutrofil-limfosit (NLR) menunjukkan kecenderungan sedikit lebih tinggi pada pasien dengan efusi pleura ($p = 0,093$), penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa NLR dapat berfungsi sebagai biomarker prognostik yang berguna, berhubungan dengan prognosis buruk pada berbagai jenis kanker, termasuk karsinoma mammae.¹⁷ Peningkatan NLR sering kali berhubungan dengan stadium kanker yang lebih lanjut, menciptakan lapisan kompleksitas dalam penilaian klinis kanker payudara.¹⁸

Analisis neutrofil menunjukkan bahwa pasien dengan efusi pleura memiliki kadar neutrofil rata-rata 64%, sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa efusi pleura (60%) dengan p -value mendekati signifikan ($p = 0,051$), yang menunjukkan adanya respons inflamasi yang lebih tajam pada pasien dengan efusi pleura.¹⁹ Kenaikan neutrofil pada pasien dengan efusi pleura mungkin mencerminkan ketidakmampuan sistem kekebalan tubuh untuk mengatasi metastasis kanker, yang mengarah pada peningkatan neutrofil dan penurunan limfosit.²⁰ Data menunjukkan bahwa

meskipun sebagian besar pasien dengan efusi pleura berada pada stadium II/III (54%), terdapat kecenderungan bahwa pasien dengan stadium lebih tinggi lebih sering mengalami efusi pleura, menggarisbawahi pentingnya diagnosis dini untuk memperbaiki prognosis.²¹ Neutrofil berperan dalam respons imun terhadap kanker, namun bisa berkontribusi pada perkembangan tumor dan metastasis melalui pengaturan angiogenesis dan supresi imun.²² Limfosit, sebagai komponen utama dalam pengawasan imun, menunjukkan bahwa penurunan limfosit bisa mencerminkan melemahnya pertahanan imun terhadap proliferasi tumor.²³

Distribusi Rasio Neutrofil Limfosit pada Penderita Karsinoma Mammae

Dalam analisis hasil penelitian mengenai rasio neutrofil-limfosit (RNL) pada pasien dengan karsinoma mammae dan risiko kejadian efusi pleura, ditemukan bahwa kadar neutrofil menunjukkan perbedaan signifikan antara kelompok pasien dengan efusi pleura unilateral, bilateral, dan tanpa efusi pleura ($p = 0,047$). Hal ini mengindikasikan bahwa kadar neutrofil berhubungan dengan jumlah lobus paru yang terlibat dalam efusi pleura, yang mencerminkan adanya respons inflamasi yang lebih tinggi pada pasien dengan komplikasi tersebut. Sebaliknya, kadar limfosit dan RNL tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan ($p = 0,154$ dan $p = 0,110$). Beberapa studi sebelumnya telah menunjukkan bahwa RNL dapat menjadi indikator prognostik yang berguna untuk kanker payudara, dengan hubungan antara kadar RNL yang tinggi dan prognosis buruk, terutama pada subtipe kanker yang lebih agresif seperti HER2-positif dan TNBC.²⁴ Penelitian lainnya juga menunjukkan bahwa kadar neutrofil yang tinggi pada kanker payudara luminal dapat dikaitkan dengan

prognosis yang lebih baik, yang menunjukkan bahwa karakterisasi neutrofil dalam mikro lingkungan tumor dapat memiliki implikasi klinis yang signifikan dalam hal pengobatan dan prognosis.²⁵

Perbedaan respon sistemik, yang tercermin melalui RNL, dapat menunjukkan variasi dalam mikro lingkungan tumor dan status inflamasi, yang memengaruhi prognosis pasien. RNL yang tinggi sering kali mencerminkan respons inflamasi yang lebih kuat, yang dapat memengaruhi prognosis, terutama pada pasien yang menjalani terapi imunoterapi atau kombinasi terapi lainnya.²⁶ Neutrofil sering berperan dalam mempromosikan invasi tumor, sementara limfosit dapat berfungsi untuk memitigasi proliferasi tumor. Dalam konteks efusi pleura, efusi yang didominasi oleh neutrofil sering kali terkait dengan proses inflamasi akut, sedangkan limfosit yang dominan bisa mengindikasikan kondisi neoplastik atau kronis, seperti tuberkulosis.²⁷

Hubungan Rasio Neutrofil Limfosit dan Efusi Pleura pada Karsinoma Mammariae

Rasio neutrofil-limfosit (RNL) dalam konteks kanker payudara telah menjadi biomarker yang menarik, terutama terkait dengan efusi pleura yang sering terjadi pada pasien dengan karsinoma mammariae. Meskipun penelitian ini menunjukkan adanya hubungan antara RNL dan efusi pleura, faktor-faktor lain seperti stadium kanker dan pembesaran kelenjar getah bening supraklavikula lebih dominan dalam memprediksi terjadinya efusi pleura. Penelitian sebelumnya juga mencatat bahwa efusi pleura adalah komplikasi yang umum pada pasien dengan kanker lanjut, termasuk kanker payudara, dengan hingga 75% dari efusi pleura malignan disebabkan oleh kanker paru-paru dan payudara.⁶ Studi lainnya

menunjukkan bahwa RNL dapat berfungsi sebagai indikator prognostik dalam efusi pleura malignan, di mana peningkatan neutrofil dalam cairan pleura lebih berkaitan dengan prognosis yang buruk dibandingkan limfosit, dengan kenaikan neutrofil yang menunjukkan survival yang lebih rendah.²⁸

Di sisi lain, penelitian ini juga mendukung temuan yang menunjukkan bahwa pasien dengan karsinoma mammariae stadium lanjut lebih rentan terhadap efusi pleura, dengan metastasis pleura sering ditemukan pada pasien stadium IV, dan pembesaran kelenjar getah bening supraklavikula berfungsi sebagai prediktor signifikan untuk efusi pleura malignan.²⁹ Hal ini sejalan dengan pemahaman bahwa penyebaran kanker melalui sistem limfatik dapat melibatkan pleura, memicu terbentuknya efusi pleura sebagai gejala kanker yang lebih lanjut.³⁰ Meskipun RNL dapat memberikan informasi mengenai kondisi inflamasi sistemik, dalam analisis multivariat, faktor lain seperti stadium kanker dan pembesaran KGB lebih berpengaruh dalam prediksi efusi pleura. Selain itu, penelitian terkait juga menunjukkan hubungan signifikan antara kadar CA 15-3 serum pada pasien kanker payudara dan insiden efusi pleura, yang menambah nilai diagnostik untuk manajemen klinis.³¹ Meskipun RNL relevan sebagai biomarker inflamasi, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengembangkan biomarker tambahan yang dapat memberikan wawasan lebih dalam mengenai mekanisme yang mendasari efusi pleura pada kanker payudara.³¹

Implikasi Penelitian

Penelitian ini memberikan wawasan penting mengenai peran rasio neutrofil-limfosit (RNL) dalam memprediksi terjadinya efusi pleura pada pasien karsinoma mammariae,

meskipun hasilnya menunjukkan bahwa faktor lain seperti stadium kanker dan pembesaran kelenjar getah bening supraklavikula memiliki peran lebih besar. Temuan ini membuka potensi penggunaan NLR sebagai biomarker tambahan untuk memprediksi komplikasi pada pasien kanker payudara, yang dapat membantu dalam merencanakan pengelolaan dan terapi lebih efektif, terutama dalam menangani efusi pleura yang dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien.

Keterbatasan Penelitian

Keterbatasan utama penelitian ini adalah sifatnya yang retrospektif dan desain potong lintang yang hanya mengamati hubungan antara NLR dan efusi pleura tanpa melibatkan pengukuran dinamis dari peradangan sistemik selama pengobatan. Selain itu, sampel penelitian yang terbatas hanya berasal dari satu rumah sakit, sehingga hasilnya mungkin tidak dapat digeneralisasikan untuk populasi yang lebih luas. Penelitian ini juga tidak mengeksplorasi faktor-faktor lain yang dapat memengaruhi perkembangan efusi pleura, seperti faktor genetik atau interaksi antara terapi yang diterima dan respons imun pasien.

Simpulan dan Saran

Penelitian ini menyimpulkan bahwa meskipun rasio neutrofil-limfosit

(RNL) menunjukkan kecenderungan terkait dengan efusi pleura pada pasien kanker payudara, faktor-faktor lain seperti stadium kanker dan pembesaran kelenjar getah bening supraklavikula lebih berperan dalam memprediksi terjadinya efusi pleura. RNL tidak terbukti menjadi biomarker yang kuat dalam memprediksi efusi pleura secara independen. Namun, penelitian ini tetap memberikan wawasan mengenai potensi inflamasi sistemik dalam komplikasi kanker payudara, yang penting untuk manajemen pasien. Penelitian lebih lanjut dengan desain prospektif dan sampel yang lebih besar diperlukan untuk mengeksplorasi hubungan lebih mendalam antara RNL dan efusi pleura, serta untuk mengidentifikasi biomarker lain yang lebih sensitif dalam memprediksi komplikasi kanker payudara. Selain itu, penting untuk memperhatikan faktor-faktor lain yang dapat mempengaruhi perkembangan efusi pleura, seperti terapi yang diterima pasien dan status imun, untuk pengelolaan yang lebih komprehensif.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada seluruh tenaga pendidik, dosen dan khususnya pembimbing penelitian, dan penulis berterimakasih atas segala dedikasi yang diberikan oleh pihak kampus di Universitas Sam Ratulangi, Manado.

Daftar Pustaka

1. DeSantis CE, Ma J, Gaudet MM, Newman LA, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Breast Cancer Statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2019 Nov 2;69(6):438–51. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21583>
2. Menon G, Alkabban FM, Ferguson T. Breast Cancer [Internet]. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482286/>
3. Haydar M. Plueral Effusion and Ovarian Cancer. *J Neuro Oncol Res* [Internet]. 2024 Apr 23;4(1):1–5. Available from: <https://athanaeumpub.com/wp-content/uploads/Plueral-Effusion->

- and-Ovarian-Cancer.pdf
4. Zhang Y, Song M, Yang Z, Huang X, Lin Y, Yang H. Healthy Lifestyles, Systemic Inflammation and Breast Cancer Risk: A Mediation Analysis. *BMC Cancer* [Internet]. 2024 Feb 15;24(1):208. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-024-11931-5>
5. American Cancer Society. What Is Breast Cancer? [Internet]. *Breast Cancer*. 2021 [cited 2025 May 19]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/what-is-breast-cancer.html>
6. Sakti BT, Rosalina R, Pradipta J. Characteristics of Chest X-Ray in Patients with Cancer at the Dharmais Cancer Hospital Emergency Room during the COVID-19 Pandemic. *Indones J Cancer* [Internet]. 2021 Dec 28;15(4):195. Available from: <https://indonesianjournalofcancer.or.id/e-journal/index.php/ijoc/article/view/835>
7. Kang D-W, Wilson RL, Gonzalo-Encabo P, Norris MK, Hans M, Tahbaz M, et al. Targeting Adiposity and Inflammation with Movement to Improve Prognosis in Breast Cancer Survivors (The AIM Trial): Rationale, Design, and Methods. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Jun 20;12:896995. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2022.896995/full>
8. Oshi M, Newman S, Tokumaru Y, Yan L, Matsuyama R, Endo I, et al. Inflammation is Associated with Worse Outcome in the Whole Cohort but with Better Outcome in Triple-Negative Subtype of Breast Cancer Patients. Neagu M, editor. *J Immunol Res* [Internet]. 2020 Dec 7;2020:1–17. Available from: <https://www.hindawi.com/journal/sjir/2020/5618786/>
9. Liberty IA. *Metode Penelitian Kesehatan*. Pekalongan: Penerbit NEM; 2024. 27–35 p.
10. Agnesia Y, Sari SW, Nu'man H, Ramadhani DW, Nopianto. *Buku Ajar Metode Penelitian Kesehatan*. Pekalongan: Penerbit NEM; 2023.
11. Darma B. *Statistika Penelitian Menggunakan SPSS (Uji Validitas, Uji Reliabilitas, Regresi Linier Sederhana, Regresi Linier Berganda, Uji t, Uji F, R²)*. Kabupaten Bogor: Guepedia; 2021.
12. Ghozali. *Aplikasi Analisis Multivariate dengan Program IBM SPSS 25*. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2018.
13. Hardani, Andriani H, Utami EF, Fardani RA, Sukmana DJ, Auliya NH, et al. *Buku Metode Penelitian Kualitatif dan Kuantitatif*. Cetakan 1. Abadi H, editor. Yogyakarta: CV. Pustaka Ilmu Group Yogyakarta; 2020. 245 p.
14. Rukajat A. *Pendekatan Penelitian Kuantitatif*. Yogyakarta: Budi Utama; 2018.
15. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May 4;71(3):209–49. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>

16. Khaja M, Yapor L, Haider A, Anwar MY, Ronderos DM, Shin D. A Case of Malignant Pleural Effusion Secondary to Endometrial Cancer After One Year of Hysterectomy. *Cureus* [Internet]. 2022 Sep 7;14(9):e28907. Available from: <https://www.cureus.com/articles/111564-a-case-of-malignant-pleural-effusion-secondary-to-endometrial-cancer-after-one-year-of-hysterectomy>
17. Corbeau I, Jacot W, Guiu S. Neutrophil to Lymphocyte Ratio as Prognostic and Predictive Factor in Breast Cancer Patients: A Systematic Review. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020 Apr 13;12(4):958. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/4/958>
18. Iwai N, Okuda T, Sakagami J, Harada T, Ohara T, Taniguchi M, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Prognosis in Unresectable Pancreatic Cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Oct 30;10(1):18758. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-75745-8>
19. Kirat S, Akgor U. The Impact of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratios in Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecol Obstet Reprod Med* [Internet]. 2021 Oct 13;28(3):259–64. Available from: <https://www.gorm.com.tr/index.php/GORM/article/view/1247>
20. Sakin A. Prognostic Significance of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *North Clin Istanbul* [Internet]. 2020;8(5):435–442. Available from: <http://www.nclin.ist/jvi.aspx?un=NCI-63004&volume=>
21. Wasifuddin M, Ilerhunmwuwa N, Uche I, Aiwuyo HO, Hakobyan N, Sedeta E, et al. Malignant Pleural Effusion Due to Uterine Serous Carcinoma: An Unusual Presentation. *Cureus* [Internet]. 2023 Jan 29;15(1):e34354. Available from: <https://www.cureus.com/articles/133414-malignant-pleural-effusion-due-to-uterine-serous-carcinoma-an-unusual-presentation>
22. Kim J-H, Son N-H, Lee J-S, Mun J-E, Kim J-Y, Park H-S, et al. Time-Sequencing of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio to Predict Prognosis of Triple-Negative Breast Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Jul 11;13(14):3472. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/14/3472>
23. Henriksen JR, Nederby L, Donskov F, Waldstrøm M, Adimi P, Jakobsen A, et al. Prognostic Significance of Baseline T Cells, B Cells And Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) in Recurrent Ovarian Cancer Treated with Chemotherapy. *J Ovarian Res* [Internet]. 2020 Dec 15;13(1):59. Available from: <https://ovarianresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13048-020-00661-4>
24. Shao B, Liu X, Li H, Song G, Di L, Jiang H, et al. Prognostic Value of Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Curr Oncol* [Internet]. 2022 Aug 25;29(9):6154–66. Available from: <https://www.mdpi.com/1718-7729/29/9/483>
25. Grassadonia A, Graziano V, Iezzi L, Vici P, Barba M, Pizzuti L, et al. Prognostic Relevance of

- Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) in Luminal Breast Cancer: A Retrospective Analysis in the Neoadjuvant Setting. *Cells* [Internet]. 2021 Jul 3;10(7):1685. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/7/1685>
26. Tiainen S, Rilla K, Hämäläinen K, Oikari S, Auvinen P. The Prognostic and Predictive Role of The Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio and The Monocyte-To-Lymphocyte Ratio in Early Breast Cancer, Especially in The HER2+ Subtype. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2021 Jan 18;185(1):63–72. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10549-020-05925-7>
27. Ewida E, Abd Elnaby HE, Deraz E, Alzohairy Y. Diagnostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Exudative Pleural Effusion. *Al-Azhar Int Med J* [Internet]. 2022 Nov 22;3(11):119–24. Available from: <https://aimj.researchcommons.org/journal/vol3/iss11/21>
28. Popowicz N, Cheah HM, Gregory C, Miranda A, Dick IM, Lee YCG, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in malignant pleural fluid: Prognostic significance. Brcic L, editor. *PLoS One* [Internet]. 2021 Apr 26;16(4):e0250628. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0250628>
29. Abdeen Y, Ortiz WJ, Cala-Garcia JD, Cervantes M. Pleural Effusion as a Potential Complication of Foreign Body Reaction to Silicone Breast Implants: A Case Study. *Cureus* [Internet]. 2023 May 8;15(5):e38734. Available from: <https://www.cureus.com/articles/150231-pleural-effusion-as-a-potential-complication-of-foreign-body-reaction-to-silicone-breast-implants-a-case-study>
30. Okumura K, Oura S. A Metastatic Breast Tumor of an Appendiceal Signet Ring Cell Carcinoma. *Case Rep Oncol* [Internet]. 2023 Apr 26;16(1):273–8. Available from: <https://karger.com/article/doi/10.1159/000529672>
31. Rakhmadian K, Yopi Triputra, Aulia Rahman. Relationship between Breast Cancer Subtypes and Serum CA 15-3 Levels with the Incidence of Pleural Effusion in Breast Cancer Patients at Dr. M. Djamil General Hospital, Padang, Indonesia. *Biosci Med J Biomed Transl Res* [Internet]. 2023 Jul 17;7(6):3345–50. Available from: <https://bioscmed.com/index.php/bsm/article/view/827>