

# Hubungan antara Rasio Neutrofil Terhadap Limfosit Preterapi dengan Angka Harapan Hidup Pasien Karsinoma Nasofaring di RSUD Abdoel Wahab Sjahranie Tahun 2018

Nabiella Hasti Aulia<sup>1</sup>, Hadi Irawiraman<sup>2</sup>, Eva Susanti<sup>3</sup>

## Abstrak

Karsinoma Nasofaring adalah sebuah keganasan yang berasal dari jaringan epitel nasofaring serta merupakan salah satu keganasan yang paling banyak terjadi dan menyebabkan kematian di Indonesia. Neutrofil dan limfosit adalah lini pertama pertahanan tubuh terhadap benda asing sehingga Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dipercaya sebagai salah satu faktor prognostik pada berbagai macam keganasan. **Tujuan:** Menyelidiki hubungan antara RNL preterapi dengan angka harapan hidup Karsinoma Nasofaring. **Metode:** Data RNL diambil dari rekam medis rawat jalan di RSUD Abdoel Wahab Sjahranie Samarinda pada tahun 2018, sedangkan data status kematian didapatkan dengan menghubungi pasien secara langsung. Pengambilan data menggunakan teknik *purposive-sampling*. Didapatkan 33 data dari rekam medis pasien Karsinoma Nasofaring. Analisis statistik menggunakan analisis survival Kaplan-Meier, nilai  $p < 0,05$  dianggap signifikan. **Hasil:** Analisis survival Kaplan-Meier menghasilkan  $p = 0,495$  ( $p < 0,05$ ) **Simpulan:** Tidak terdapat hubungan antara RNL preterapi dengan angka harapan hidup pasien karsinoma nasofaring. **Kata kunci:** angka harapan hidup, karsinoma nasofaring, rasio neutrofil limfosit

## Abstract

*Nasopharyngeal carcinoma is a malignancy that originates from the epithelial tissues lining the nasopharynx and is considered one of the most common malignant cancers which cause mortality in Indonesia. Neutrophils and lymphocytes are the first lines to provide body immunity against foreign substances. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) is a prognostic factor in various malignancies. Objective: To investigate the correlation between pre-therapy Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and survival rate among patients with nasopharyngeal carcinoma at Abdoel Wahab Sjahranie Regional Public Hospital in 2018. Methods: The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) data were obtained from outpatient medical records at Abdoel Wahab Sjahranie Regional Public Hospital in 2018. In addition, the data on mortality status were collected based on the information after directly contacting the patients. A purposive sampling technique was used to collect the data. Thirty-three data of patient medical records were obtained and analyzed using Kaplan-Meier survival analysis with a significant p-value of  $< 0.05$ . Results: The analysis result showed p-value of 0.495. Conclusion: There is no correlation between pre-therapy Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and survival rate among patients with nasopharyngeal carcinoma.*

**Keywords:** nasopharyngeal carcinoma, neutrophil-to-lymphocyte ratio, survival rate

**Affiliasi penulis:** <sup>1</sup>Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Indonesia. <sup>2</sup>Laboratorium Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Indonesia. <sup>3</sup>Laboratorium Telinga, Hidung, dan Tenggorokan, Fakultas Kedokteran, Universitas Mulawarman, Indonesia

**Korespondensi:** Hadi Irawiraman, Email: hirawira@gmail.com, Telp: 081328578463

## PENDAHULUAN

Karsinoma Nasofaring (KNF), adalah sebuah keganasan yang berasal dari jaringan epitel nasofaring.<sup>1</sup> Ada sekitar 133.354 kasus baru KNF yang terdiagnosis di seluruh dunia (85,2% berasal dari Asia) dan 80.008 kematian terjadi pada tahun 2020. Hal ini

menempatkan KNF sebagai peringkat ke 22 kanker yang paling banyak terjadi dan peringkat ke 21 kanker yang paling banyak menyebabkan kematian di seluruh dunia.<sup>2</sup>

Insidensi KNF menempati urutan kelima dari seluruh kanker dengan 19.943 kasus baru di Indonesia pada tahun 2020. Terdapat 13.399 kematian oleh KNF pada tahun yang sama, menempatkan KNF di urutan kelima kanker yang paling banyak menyebabkan kematian.<sup>3</sup> Berdasarkan data dari Instalasi Rekam Medis Rawat Inap RSUD Abdoel Wahab Sjahranie, terdapat sekitar 580 kasus KNF sejak tahun 2018 hingga September 2022.<sup>4</sup>

Sistem pengelompokan stadium TNM oleh *American Joint Committee on Cancer* adalah standar emas dalam memprediksi prognosis KNF. Pasien dengan stadium TNM yang sama bisa memiliki prognosis yang berbeda. Hal ini menunjukkan adanya keragaman tumor pada pasien KNF, oleh karena itu penting untuk mengidentifikasi biomarker atau penanda biologis lain yang bisa digunakan untuk membantu prediksi prognosis dan melengkapi sistem stadium TNM yang sudah ada.<sup>5,6</sup>

Keganasan akan memicu respon inflamasi yang membentuk lingkungan pro-tumorigenik.<sup>7</sup> Sel dan protein inflamasi memainkan peran penting dalam perkembangan tumor dan bisa menjadi faktor prognostik pada berbagai kanker.<sup>6</sup> Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dipercaya sebagai salah satu biomarker respon imun-inflamasi terhadap kanker, serta faktor prognostik buruk pada berbagai jenis kanker seperti kanker lambung, kanker hati, kanker ginjal, kanker paru, dan kanker ovarium.<sup>8,9</sup> Neutrofil menghasilkan faktor proangiogenesis dan memiliki efek menekan sel imun. Limfosit memiliki efek antitumor serta menyingkirkan sel kanker.<sup>10</sup> Rasio ini menunjukkan keseimbangan antara pengaruh buruk neutrofilia dan pengaruh baik imunitas adaptif oleh limfosit.<sup>11</sup> Nilai prognostik RNL juga telah diteliti pada pasien dengan KNF, dengan kadar RNL 3,6 atau lebih didefinisikan sebagai peningkatan RNL.<sup>12</sup>

Angka harapan hidup (*survival rate*) adalah persentase individu dalam suatu kelompok dengan penyakit tertentu yang bertahan hidup dalam sebuah periode waktu tertentu. Angka harapan hidup bisa diukur dalam jangka waktu 5 tahun atau 10 tahun.<sup>13</sup>

Angka harapan hidup adalah standar emas dalam mengevaluasi hasil terapi di bidang onkologi, namun tidak secara langsung mengukur manfaat terapi dan penyebab kematian tiap individu.<sup>14</sup>

Berdasarkan uraian di atas, didapatkan kesimpulan bahwa sampai saat ini KNF adalah salah satu keganasan yang paling banyak terjadi dan menyebabkan kematian di Indonesia. Neutrofil dan limfosit adalah lini pertama pertahanan tubuh terhadap benda asing sehingga rasio neutrofil limfosit dipercaya sebagai salah satu faktor prognostik pada berbagai macam keganasan, serta mudah untuk diperoleh. Saat ini belum pernah ada penelitian di Samarinda mengenai hal ini. Peneliti tertarik untuk melakukan penelitian untuk mengetahui hubungan antara RNL preterapi dengan angka harapan hidup pasien KNF di Rumah Sakit Umum Daerah (RSUD) Abdoel Wahab Sjahranie Samarinda.

## METODE

Penelitian ini dilakukan secara observasional analitik dengan pendekatan kohort retrospektif di Instalasi Rekam Medis Rawat Jalan, Instalasi Radiologi, Laboratorium Patologi Anatomi, dan Laboratorium Patologi Klinik RSUD AWS Samarinda dengan melibatkan 33 rekam medis pasien Karsinoma Nasofaring (KNF) yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Kriteria inklusi adalah: Pasien berusia lebih dari 40 tahun; KNF yang telah dikonfirmasi melalui pemeriksaan histopatologis dengan WHO tipe 3; Berada pada stadium II, III, atau IV; Belum pernah menerima terapi untuk KNF sebelumnya; Memiliki data rekam medis lengkap. Kriteria eksklusi adalah: Memiliki riwayat keganasan lain sebelumnya; Data rekam medis sulit dibaca.

Variabel terikat adalah angka harapan hidup pasien KNF dan variabel bebas adalah rasio neutrofil terhadap limfosit pasien KNF. Pengumpulan data dilakukan pada bulan Desember 2022 hingga Januari 2023. Data yang dikumpulkan berupa jenis kelamin, usia, stadium, jumlah neutrofil, jumlah limfosit, Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dari rekam medis, dan lama hidup pasien dari wawancara melalui telepon. Data yang terkumpul kemudian diolah secara komputerisasi. Analisis univariat menjelaskan

karakteristik variabel yang diteliti secara rinci dan disusun dalam tabel distribusi frekuensi dan narasi. Analisis bivariat menggunakan uji analisis survival Kaplan-Meier.

Penelitian ini telah menjalani telaah oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman dan dinyatakan layak secara etik sesuai surat nomor 166/KEPK-AWS/XII/2022.

## HASIL

Distribusi jenis kelamin, usia, stadium, status kematian, lama hidup, jumlah neutrofil, jumlah limfosit, dan RNL dapat dilihat pada tabel di bawah ini. Uji Normalitas Shapiro-Wilk dilakukan pada variabel numerik untuk mengetahui distribusi data. Data terdistribusi normal jika  $p > 0,05$ . Data usia terdistribusi normal sehingga disajikan dalam mean dan standar deviasi, sedangkan data lama hidup, jumlah neutrofil, jumlah limfosit, dan RNL tidak terdistribusi normal sehingga disajikan dalam median (minimal–maksimal).

Berdasarkan data rekam medis yang diperoleh, didapatkan bahwa pasien dengan jenis kelamin laki-laki lebih banyak dari pasien perempuan dengan jumlah 21 pasien (64,6%). Rerata usia pasien adalah 50,97 tahun dengan standar deviasi 7,2. Berdasarkan stadium, ditemukan bahwa kebanyakan pasien KNF berada pada stadium III, sebanyak 16 pasien (48,5%). Proporsi ini kemudian diikuti oleh stadium IV dengan sebelas pasien (33,3%) dan stadium II dengan enam pasien (18,2%). Penentuan stadium KNF menggunakan klasifikasi terbaru oleh AJCC edisi ke-8 tahun 2018.<sup>15</sup> Pada 33 pasien, hanya terdapat 12 pasien (36,4%) yang masih hidup hingga saat ini. Median lama hidup pasien adalah 23 bulan (tabel 1).

Median jumlah neutrofil, limfosit dan RNL pasien berturut-turut adalah  $6,1 \times 10^3/\mu\text{L}$ ,  $1,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ , dan  $5,8 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Kadar neutrofil preterapi terendah adalah  $2,3 \times 10^3/\mu\text{L}$  dan tertinggi adalah  $26,3 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Kadar limfosit preterapi terendah adalah  $0,2 \times 10^3/\mu\text{L}$  dan yang tertinggi adalah  $4,0 \times 10^3/\mu\text{L}$ . Rasio neutrofil limfosit terendah adalah 1,2 dan yang tertinggi adalah 52,2 (tabel 2).

**Tabel 1.** Distribusi pasien KNF berdasarkan Jenis kelamin, usia, stadium, status kematian, dan lama hidup

Variabel	n (%)
Jenis Kelamin	
Laki-Laki	21 (63,6%)
Perempuan	12 (36,4%)
Usia (tahun)	50,97±7,2
Stadium	
II	6 (18,2%)
III	16 (48,5%)
IV	11 (33,3%)
Status	
Meninggal	21 (63,6%)
Hidup	12 (36,4%)
Lama Hidup (bulan)	23 (1-49)

Nilai cut-off RNL preterapi menggunakan nilai dari penelitian sebelumnya oleh Liao *et al.* (2018) yaitu 3,6.<sup>12</sup> Nilai ini kemudian digunakan untuk membagi pasien KNF ke dalam kelompok dengan RNL  $\geq 3,6$  (RNL tinggi) dan RNL  $< 3,6$  (RNL rendah). Tabel 3 menunjukkan hasil analisis angka harapan hidup pada pasien dengan RNL tinggi dan RNL rendah. Angka harapan hidup pasien ditentukan dengan melihat persentase pasien yang dapat bertahan hidup selama 4 tahun terhitung dari tahun 2018 hingga 2022. Angka harapan hidup pasien dengan RNL preterapi tinggi sedikit lebih rendah daripada pada pasien dengan RNL preterapi rendah yaitu 34,8% dan 40%. Angka harapan hidup pasien KNF secara keseluruhan adalah 36,4%.

**Tabel 2.** Jumlah neutrofil, jumlah limfosit, dan rasio neutrofil limfosit preterapi pasien karsinoma nasofaring

Variabel	Median (Min-Max)
Jumlah Neutrofil ( $10^3/\mu\text{L}$ )	6,1 (2,3-26,3)
Jumlah Limfosit ( $10^3/\mu\text{L}$ )	1,3 (0,2-4,0)
Rasio Neutrofil Limfosit	5,8 (1,2-52,2)

Waktu harapan hidup (*survival time*) adalah periode amatan berupa interval waktu antara awal diagnosis hingga pasien meninggal. Rerata *survival time* pada pasien dengan RNL preterapi tinggi adalah

25,3 bulan, sedangkan pada pasien dengan RNL preterapi rendah adalah 33,3 bulan. Median *survival time* pada pasien dengan RNL preterapi tinggi adalah 22 bulan, sedangkan pada pasien dengan RNL preterapi rendah adalah 39 bulan (tabel 3). Secara keseluruhan, *survival time* untuk pasien KNF adalah 23 bulan.

**Tabel 3.** Angka harapan hidup dan survival time pada pasien KNF dengan RNL  $\geq 3,6$  dan RNL  $< 3,6$

	RNL $\geq 3,6$	RNL $< 3,6$	Overall
Angka Harapan			
Hidup			
Total N	23	10	33
N Event	15	6	21
N Censored	8	4	12
Percent (%)	34,8	40,0	36,4
Survival Time			
Mean (bulan)	25,3	33,3	27,9
Median (bulan)	22,0	39,0	23,0

Analisis hubungan antara angka harapan hidup dengan RNL preterapi dapat dilihat pada tabel 4. Uji hipotesis hubungan RNL preterapi dengan angka harapan hidup menggunakan uji *Log Rank*. Pada penelitian ini, didapatkan tidak ada hubungan yang bermakna antara RNL preterapi dengan angka harapan hidup pasien KNF ( $p = 0,495$ ).

**Tabel 4.** Analisis hubungan rasio neutrofil limfosit preterapi dengan angka harapan hidup pasien karsinoma nasofaring

	Chi-Square	df	P
<i>Log Rank</i> ( <i>Mantel-Cox</i> )	0,467	1	0,495

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini mendapatkan bahwa angka harapan hidup pasien dengan rasio neutrofil limfosit (RNL) preterapi tinggi sebesar 34,8%, sedangkan untuk pasien dengan RNL preterapi rendah sebesar 40%. Angka harapan hidup pasien Karsinoma Nasofaring (KNF) secara keseluruhan adalah 36,4%. Penelitian ini menunjukkan hasil yang jauh lebih rendah daripada penelitian-penelitian sebelumnya.

Liao *et al.* (2018) melaporkan bahwa angka harapan hidup dari 180 subjek penelitian adalah 62%, sedangkan Sun *et al.* (2016) mendapatkan hasil angka harapan hidup sebesar 84%.<sup>12,16</sup>

Sistem *staging* menurut kriteria tumor, *node*, dan metastasis (TNM) adalah standar emas untuk memprediksi prognosis KNF, tetapi sistem ini tidak bisa mencerminkan heterogenitas tumor. Pasien KNF dengan stadium klinis yang sama seringkali memiliki perjalanan klinis yang berbeda. Prognosis tumor tidak hanya berhubungan dengan karakteristik tumor, tetapi juga berhubungan erat dengan respon imun dan inflamasi tubuh. Saat ini, beberapa penanda inflamasi seperti neutrofil, limfosit, dan RNL, telah ditemukan berhubungan dengan prognosis KNF. Deteksi penanda inflamasi darah mudah dilakukan dan tidak mahal, sehingga bisa dipromosikan sebagai indikator prognostik KNF. Berbagai penelitian sebelumnya mengenai hubungan antara penanda inflamasi dengan prognosis KNF menunjukkan hasil yang tidak konsisten, sehingga perlu dikonfirmasi lebih jauh.<sup>17-19</sup>

Penelitian ini mendapatkan bahwa nilai  $p$  adalah 0,495 ( $p > 0,05$ ). Hal tersebut menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan secara statistik antara RNL preterapi terhadap angka harapan hidup. Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan di Austria (HR = 1.05 [95% CI = 0.76-1.46]).<sup>18</sup>

Ada beberapa faktor yang bisa menjelaskan hal ini, salah satunya adalah pengobatan yang sudah dijalani berbeda pada setiap pasien. Perbedaan proses pengobatan pasien yang berbeda dapat mempengaruhi prognosis, seperti perbedaan metode dan lama pengobatan.<sup>17</sup> Salah satu alasannya adalah adanya penyakit komorbid pada pasien KNF. Penyakit komorbid bisa menyebabkan pasien tidak bisa menerima terapi ideal dan tidak seintensif yang diperlukan, sehingga menyebabkan prognosis yang lebih buruk.<sup>20</sup> Penyakit komorbid juga bisa melemahkan pasien dan memperparah toksisitas yang terjadi oleh terapi. Akibatnya, pasien tidak dapat menyelesaikan terapi yang diberikan. Selain itu, pasien bisa jadi akan meninggal lebih dulu oleh penyakit komorbid tersebut daripada oleh kanker yang diderita.<sup>21</sup>

Penelitian Chua *et al.* (2016) melaporkan bahwa adanya kemungkinan faktor perancu lainnya yang bisa mempengaruhi jumlah sel darah putih (neutrofil, limfosit, dan monosit), seperti riwayat merokok.<sup>18</sup> Merokok telah terbukti meningkatkan inflamasi sistemik di penelitian sebelumnya. Penyebab dan mekanismenya belum diketahui pasti, merokok menyebabkan peningkatan hitung leukosit di darah perifer.<sup>22</sup> Sebuah penelitian yang dilakukan di Turki menemukan bahwa terdapat peningkatan hitung neutrofil pada pasien perokok berat.<sup>23</sup>

Faktor lain yang bisa menyebabkan hal ini adalah sampel pemeriksaan darah lengkap yang bervariasi sehingga kurang representatif. Ketika sampel dari seorang individu diukur pada waktu yang berbeda atau pada laboratorium yang berbeda, hasil pemeriksaan akan selalu berbeda juga walaupun status kesehatan pasien sama. Faktor variasi yang paling umum adalah faktor persiapan pasien itu sendiri seperti makanan yang dikonsumsi, aktivitas fisik, dan waktu pengambilan sampel. Setiap individu memiliki titik ukur homeostasis yang berbeda untuk setiap analit yang diukur. Hal ini bisa menyebabkan adanya variasi biologis oleh fluktuasi fisiologis dari konsentrasi analit. Hasil yang berbeda ini bisa membingungkan proses diagnosis, pengobatan, dan pemantauan penyakit.<sup>24</sup>

Faktor yang disebutkan di atas tidak dimasukkan dalam penelitian ini, oleh karena itu diperlukan penelitian lebih lanjut yang dapat mempertimbangkan hal-hal tersebut. Penelitian ini adalah studi retrospektif yang relatif kecil sehingga tidak dapat mewakili semua populasi pasien KNF.<sup>17</sup>

## SIMPULAN

Tidak terdapat hubungan antara rasio neutrofil limfosit preterapi dengan angka harapan hidup pasien Karsinoma Nasofaring di RSUD Abdoel Wahab Sjahranie Samarinda.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada semua pihak atas segala bimbingan dan saran yang diberikan kepada penulis sehingga penelitian dapat selesai pada waktunya.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Shah AB, Zulfiqar H, Nagalli S. Nasopharyngeal carcinoma [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [diakses 14 Maret 2023]. Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554588/>
2. Global Burden of Cancer Study. Nasopharynx fact sheet [Internet]. World Health Organization (WHO). 2020 [diunduh 16 Oktober 2022]. Tersedia dari: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/4-Nasopharynx-fact-sheet.pdf>
3. Global Burden of Cancer Study. Indonesia fact sheet [Internet]. World Health Organization (WHO). 2020 [diunduh 7 September 2022]. Tersedia dari: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-factsheets.pdf>
4. Instalasi Rawat Inap. Data C11.9 2018-2022. Samarinda: Rumah Sakit Abdoel Wahab Sjahranie; 2022.
5. Liang ZG, Zhang F, Li Y, Li L, Qu S, Su F, *et al.* The integration of the pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in the eighth edition of the AJCC staging system for nasopharynx cancer. *Front Oncol.* 2021;11.
6. Yang S, Zhao K, Ding X, Jiang H, Lu H. Prognostic significance of hematological markers for patients with nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis. *J Cancer.* 2019;10(11): 2568-77.
7. Zeng X, Liu G, Pan Y, Li Y. Development and validation of immune inflammation-based index for predicting the clinical outcome in patients with nasopharyngeal carcinoma. *J Cell Mol Med.* 2020;24(15): 8326-49.
8. Yang P, Zhao Y, Liang H, Zhou G, Youssef B, Elhalawani H, *et al.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio trend: A novel prognostic predictor in patients with nasopharyngeal carcinoma receiving radiotherapy. *International Journal of Biological Marker.* 2022;37(3):270-9.
9. Zhao W, Wu Z, Li Y, Jia H, Chen M, Gu X, *et al.* Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio and its dynamic changes are associated with the overall survival in advanced cancer patients undergoing palliative care. *Sci Rep.* 2016;6.

10. Cahyanur R, Nufus H, Irawan C. Rasio neutrofil limfosit, kesintasan tiga tahun karsinoma nasofaring stadium lokal lanjut dan lanjut. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*. 2021;8(3):146.
11. Howard R, Kanetsky PA, Egan KM. Exploring the prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in cancer. *Sci Rep*. 2019;9: 19673.
12. Liao LJ, Hsu WL, Wang CT, Lo WC, Cheng PW, Shueng PW, *et al*. Prognostic impact of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) in nasopharyngeal carcinoma: A retrospective study of 180 Taiwanese patients. *Clin Otolaryngol*. 2018;43(6):1644.
13. Adriana R, Dewi YA, Samiadi D, Candra EW. Kesintasan Penderita Karsinoma Nasofaring Dan Faktor Yang Mempengaruhinya Di RSHS. *Bifurcations*. 2009;45(1).
14. Driscoll JJ, Rixe O. Overall survival: Still the gold standard: Why overall survival remains the definitive end point in cancer clinical trials. *Cancer Journal*. 2009;15(5): 401-5.
15. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, *et al*. American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. Edisi ke-8. New York: Springer; 2017.
16. Sun W, Zhang L, Luo M, Hu G, Mei Q, Liu D, *et al*. Pretreatment hematologic markers as prognostic factors in patients with nasopharyngeal carcinoma: Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio. *Head Neck*. 2016;38(S1).
17. Chen Y, Sun J, Hu D, Zhang J, Xu Y, Feng H, *et al*. Predictive value of pretreatment lymphocyte-to-monocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in the survival of nasopharyngeal carcinoma patients. *Cancer Manag Res*. 2021;13.
18. Chua MLK, Tan SH, Kusumawidjaja G, Shwe MTT, Cheah SL, Fong KW, *et al*. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic marker in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: A pooled analysis of two randomised controlled trials. *Eur J Cancer*. 2016; 67:119-29.
19. Lu A, Li H, Zheng Y, Tang M, Li J, Wu H, *et al*. Prognostic significance of neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio, and platelet to lymphocyte ratio in patients with nasopharyngeal carcinoma. *Biomed Res Int*. 2017;
20. Guo R, Chen XZ, Chen L, Jiang F, Tang LL, Mao YP, *et al*. Comorbidity predicts poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma: Development and validation of a predictive score model. *Radiother Oncol*. 2015;114(2): 249-56.
21. Huang Y, Chen W, Haque W, Verma V, Xing Y, Teh BS, *et al*. The impact of comorbidity on overall survival in elderly nasopharyngeal carcinoma patients: a National Cancer Data Base analysis. *Cancer Med*. 2018;7(4):1093-101.
22. Gumus F, Solak I, Eryilmaz MA. The effects of smoking on neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte ratio *Bratisl Lek Listy*: 2018; 119 (2): 116-99.
23. Tulgar YK, Cakar S, Tulgar S, Dalkilic O, Cakiroglu B, Uyanik BS. The effect of smoking on neutrophil/ lymphocyte and platelet/lymphocyte ratio and platelet indices: A retrospective study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20 (14): 3112-8.
24. Pradhan S, Gautam K, Pant V. Variation in laboratory reports: Causes other than laboratory error. *Journal of the Nepal Medical Association*. 2022;60(246): 222-4.