

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Secara global kanker payudara merupakan keganasan yang paling sering didiagnosa dan penyebab tersering kematian wanita yang disebabkan oleh kanker. Kanker payudara merupakan kanker terbanyak kedua setelah kanker rahim, namun saat ini kanker payudara menempati urutan pertama diikuti oleh kanker rahim di Indonesia. Data Infodatin tahun 2015 menunjukkan 61.682 pasien kanker payudara di Indonesia. (Chen, 2015; Kemenkes, 2016)

Pada tahun 2009 didapatkan 207 penderita baru kanker payudara dalam 1 tahun di RS Dr. Soetomo Surabaya. Lebih dari 70% penderita yang datang sudah dalam stadium III dan IV dimana sekitar 30% berusia lebih dari 55 tahun. Menurut estimasi dari Globocan, angka mortalitas di Indonesia mencapai 16,6 kematian per 100.000 penduduk. Masalah tidak hanya muncul dari segi morbiditas dan mortalitas melainkan juga dari segi pengobatan. Pasien kanker dengan stadium lanjut membutuhkan modalitas terapi yang lebih banyak dibanding pasien kanker dengan stadium awal. (Kemenkes, 2016; WHO, 2012; Fumagalli, 2012)

Pasien dengan *locally advanced breast cancer (LABC)* pada khususnya, memerlukan kemoterapi neoadjuvan untuk mengurangi ukuran tumor. Pada penelitian yang dilakukan oleh Oyan dkk, tentang faktor prognostik pasien yang menjalani kemoterapi CAF disimpulkan bahwa usia, status kelenjar getah bening, jumlah fokus tumor, dan status reseptor serta multisentrisitas tumor

mempengaruhi *disease free survival (DFS)* baik lokal maupun jauh. (Purwanto, 2015; Manuaba, 2010; Oyan, 2002)

Data di RSUD Dr Soetomo menunjukkan penderita kanker payudara datang dengan proporsi stadium III sebanyak 47%. Penelitian deskriptif analitik oleh Audrina dkk tahun 2011-2013 menunjukkan 52% pasien dengan kemoterapi neoadjuvan mengalami respon *stable disease*. Dasar di atas berimplikasi pada banyaknya penelitian yang membahas tentang faktor-faktor yang berpengaruh terhadap keberhasilan kemoterapi. Faktor-faktor internal seperti ukuran tumor serta nodul, faktor biologis tumor, status menstruasi, stres, dan hormon hingga faktor eksternal seperti diet dan obat telah diteliti berkaitan dengan etiologi dan pengobatan kanker. (Ellisen, 2010; Audrina, 2014)

Penanganan kanker payudara dilakukan secara multidisiplin meliputi, pembedahan, kemoterapi, dan radiasi. Saat ini kemoterapi merupakan komponen yang sangat penting dalam paradigma penanganan kanker payudara. Kemoterapi neoadjuvan telah menjadi standar dalam penanganan kanker payudara stadium lokal lanjut dan merupakan terapi pilihan pada kanker payudara stadium dini yang operable. Kemoterapi neoadjuvan memberikan banyak keuntungan dalam penatalaksanaan kanker payudara, diantaranya pilihan operasi yang lebih baik dan dapat menilai respons kemoterapi (Cardoso et al., 2009; Gong et al., 2010; Kaufmann et al., 2006; Connolly and Stearns, 2013).

Kemoterapi berbasis anthrasiiklin merupakan regimen yang paling banyak digunakan dalam terapi neoadjuvan dan adjuvan pada kanker payudara. Hal ini didukung oleh hasil meta-analisis dari beberapa *randomised study* yang menunjukkan peningkatan *disease free survival (DFS)* dan *overall survival (OS)*

pada pemakaian kemoterapi anthrasiklin dibandingkan dengan non-anthrasiklin. Penelitian yang dilakukan oleh Ding et al., yang diperoleh dari 7 RCT, menunjukkan perbedaan signifikan pada regimen berbasis anthrasiklin dengan DFS (HR: 0,86; 95% CI: 0.78-0.95; P=.003) dan pada OS (HR 0.85; 95% CI: 0.75-0.97; P=.01). (Lee et al., 2011; Press et al., 2011)

Sensitivitas kemoterapi berbasis anthrasiklin dihubungkan dengan amplifikasi/delesi TOP2A. Gen TOP2A mengkode enzim topoisomerase II α , suatu enzim yang mengkatalisasi pembukaan dan penyatuan untai ganda DNA, enzim ini merupakan target utama dari anthrasiklin. Anthrasiklin mengikat topoisomerase II α dan menstabilkan pelepasan untai ganda DNA, menyebabkan berhentinya siklus sel dan apoptosis

(Sparano et al., 2009; Gudkov et al., 1993; Biesaga et al., 2011).

Efektivitas kemoterapi dihambat oleh adanya resistensi terhadap obat-obat kemoterapi. Menurut Kerbel et al, terdapat dua mekanisme resistensi, yaitu resistensi intrinsik dan didapat (*acquired*). Resistensi intrinsik, terjadi karena tumor mempunyai gen yang menyebabkan resisten terhadap kemoterapi. Resistensi didapat (*acquired*), terjadi pada tumor yang sebelumnya sensitif terhadap kemoterapi, dalam proses pengobatan tumor menjadi resisten terhadap berbagai agen kemoterapi (Abdullah and Chow, 2013, Kerbel et al., 1994, Longley and Johnston, 2005).

Maka dari itu, pasien kanker payudara dengan stadium yang sama dan diberikan regimen kemoterapi yang sama tidak selalu memberikan hasil yang sama. Hal ini bisa terjadi karena belum adanya tolok ukur keberhasilan kemoterapi. Agar kemoterapi dapat diberikan kepada pasien yang tepat,

dibutuhkan prediktif dan prognostik marker pada kanker payudara. Faktor prognostik merupakan faktor yang mampu menyediakan informasi luaran klinis pada saat diagnosis, yang tidak bergantung pada terapi. Petanda tersebut biasanya merupakan indikator pertumbuhan, invasi dan potensi metastasis. Berlawanan dengan hal tersebut, faktor prediktif mampu memberikan informasi dari respon suatu modalitas terapi. Faktor prediktif respon kemoterapi neoadjuvan yaitu ukuran tumor, subtype patologi dan diferensiasi seperti *estrogen reseptor (ER)*, *progesterone reseptor (PR)*, *human epidermal growth factor reseptor 2 (HER2)*, dan Ki-67. (Fountzilias et al., 2013; Foukakis and Bergh, 2015)

Suatu penanda yang ideal harus dapat membedakan respons suatu tumor terhadap agen kemoterapi tertentu, apakah sensitif atau resisten, sebelum dilakukan suatu prosedur kemoterapi. Dengan demikian dapat dihindari terapi yang tidak bermanfaat dan efek toksis dari obat. Penanda yang dapat memprediksi respons terapi berbasis anthrasiklin untuk kanker payudara, saat ini masih menjadi tantangan untuk ditemukan oleh para ilmuwan (Connolly and Stearns, 2013; Angelo di Leo, 2012).

Sistem imun pejamu berhubungan dengan perkembangan dan progresifitas kanker. Selain itu, sistem imun juga berperan terhadap respon kemoterapi. Penelitian terbaru menjelaskan bahwa marker berbasis darah tepi, seperti *absolute monocyte count (AMC)*, *absolute lymphocyte count (ALC)*, *neutrophil to lymphocyte ratio (NLR)*, *lymphocyte to monocyte ratio (LMR)* dan *platelete lymphocyte ratio (PLR)* dihubungkan dengan respon imun pejamu. Suatu penelitian menunjukkan korelasi positif antara tingkat kesembuhan kanker dengan

jumlah limfosit perifer sedangkan berkorelasi negatif dengan jumlah netrofil perifer. (Ji,H et al, 2016)

Rasio netrofil dengan limfosit telah digunakan sebagai penanda sistematis dari inflamasi dan menjadikan para ahli tertarik selama beberapa tahun ini. Signifikansi prognostik dari rasio netrofil dengan limfosit banyak diteliti melalui meta analisis pada hampir semua jenis tumor. Dari beberapa penelitian terhadap beberapa jenis kanker didapatkan bahwa rendahnya rasio netrofil dengan limfosit berhubungan dengan tingginya *pathological complete response (pCR)* dan rendahnya rasio netrofil dengan limfosit berhubungan dengan *overall survival*, *cancer special survival*, *disease free survival*, dan *reccurence free survival* yang baik. Pada studi oleh Graziano et al, didapatkan nilai cut off *NLR* pada kanker payudara yang diberikan kemoterapi antrasiklin base, berdasarkan analisis kurva ROC yaitu sebesar 2,42. *NLR* dikatakan tinggi bila $>2,42$ dan rendah bila $\leq 2,42$. (Xuan Li, 2018; Graziano,2019)

Dalam penelitian 5 tahun terakhir, terdapat peningkatan bukti bahwa rasio netrofil dibanding limfosit berhubungan dengan keberhasilan jangka panjang pada beberapa populasi kanker, sehingga banyak yang tertarik dengan rasio ini. Berdasarkan penelitian yang menunjukkan hubungan antara tingginya nilai *NLR* dengan peningkatan angka kematian pada kanker payudara, peneliti menduga bahwa *NLR* dapat menjadi faktor prediktor dari respon kemoterapi neoadjuvan sebagai indikator inflamasi. (Chen, 2016)

Oleh karena alasan tersebut di atas kami sangat tertarik untuk meneliti nilai rasio netrofil dibanding limfosit pada pasien kanker payudara lanjut lokal yang menjalani kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin. Beberapa

pertimbangan kami adalah: 1. Kasus kanker payudara di Surabaya cukup banyak dan paling banyak ditemukan pada stadium lanjut lokal, 2. Pemeriksaan NLR bisa dilakukan di RSUD Dr Soetomo dan 3. Penelitian ini belum pernah dilakukan di RSUD Dr Soetomo.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara rasio netrofil dibanding limfosit dalam darah dan respon klinis setelah kemoterapi neoadjuvan regimen CAF pada pasien kanker payudara lanjut lokal

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara rasio netrofil dibanding limfosit yang rendah dalam darah dan respon klinis setelah kemoterapi neoadjuvan regimen CAF pada pasien kanker payudara lanjut lokal

1.3.2 Tujuan Khusus

1.3.2.1 Mengukur rasio netrofil dibanding limfosit darah pada pasien wanita dengan kanker payudara lanjut lokal sesudah menjalani kemoterapi neoadjuvan

1.3.2.2 Mengukur respon klinis pasien wanita dengan kanker payudara lanjut lokal sesudah menjalani kemoterapi neoadjuvan.

1.3.2.3 Menguji hubungan antara rasio netrofil dibanding limfosit dalam darah dan respon klinis pada pasien wanita dengan

kanker payudara lanjut lokal sesudah menjalani kemoterapi neoadjuvan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Mengetahui hubungan antara rasio netrofil dibanding limfosit terhadap respon klinis sesudah dilakukan kemoterapi neoadjuvan pada kanker payudara.

1.4.2 Manfaat klinis.

Mendapatkan faktor prediktor netrofil dibanding limfosit, apakah perlu dilakukan penggantian rejimen kemoterapi untuk mendapatkan respon klinis yang lebih baik.