

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan salah satu dari kanker yang paling banyak angka prevalensinya di Indonesia dan merupakan kanker pada perempuan yang paling tinggi angka kejadiannya. Angka kejadiannya di Indonesia menurut Riskesdas tahun 2018 adalah sebesar 42,1 per 100.000 penduduk, dengan rerata kematian 17 per 100.000 penduduk di Indonesia (Depkes, 2019).

Di RS Dr. Soetomo Surabaya pada tahun 2009 didapatkan 207 penderita baru kanker payudara dalam 1 tahun. Penderita kanker payudara, terutama di negara berkembang sering kali datang terlambat ke Rumah Sakit, karena datang saat stadium lanjut dan sudah terlambat untuk dilakukan diagnosis dan penanganan.

*Locally Advance Breast Cancer (LABC)* merupakan kanker payudara stadium III yang memenuhi criteria yaitu tumor dengan ukuran lebih dari 5 cm dengan limfadenopati regional atau tumor dengan ukuran berapapun dengan ekstensi langsung ke dinding dada tanpa adanya metastasis jauh. LABC berkaitan dengan resiko kegagalan pengobatan dan rekurensi lokoregional dan sistemik (Klein *et al.*, 2019).

Kemoterapi neoadjuvan telah berkembang menjadi bagian penting terapi untuk LABC. Kemoterapi neoadjuvan dapat berperan untuk mengecilkan tumor, menurunkan *staging* tumor, menilai respons terhadap suatu sitostatika sebelum kemoterapi adjuvan dan memperbaiki prognosis dengan mengatasi mikrometastasis yang telah terjadi (Klein *et al.*, 2019).

Pasien dengan LABC memerlukan kemoterapi neoadjuvan lini pertama misal *cyclophosphamid*, *adriamycin (doxorubicin hydrochloride)*, *fluorouracil* (CAF) atau *cyclophosphamide*, *epirubicin*, *fluorouracil* (CEF) untuk mengurangi ukuran tumor. Masalah yang perlu menjadi perhatian adalah respon radiologis kemoterapi neoadjuvan lini pertama tersebut (Brackstone *et al.*, 2015).

Data di RSUD Dr Soetomo menunjukkan 52% pasien dengan kemoterapi neoadjuvan mengalami respon *stable disease* (Manuaba, 2010; Purwanto, 2009; Audrina, 2014). Dasar di atas berimplikasi pada banyaknya penelitian yang membahas tentang faktor yang berpengaruh terhadap keberhasilan kemoterapi. Antioksidan merupakan salah satu agen yang memberikan efek potensiasi dari agen kemoterapi sekaligus mengurangi efek sampingnya. Vitamin D adalah salah satu antioksidan berupa hormone steroid. Vitamin D selain berfungsi mengatur homeostasis dari kalsium dan fosfor, vitamin D juga berpengaruh terhadap aktivitas obat anti kanker dan mengurangi toksisitas dari agen kemoterapi. Studi *in vivo* dan *in vitro* menyebutkan bahwa *calcitriol* member efek addiksi dan sinergisme pada obat kemoterapi (Trump, 2018). Penelitian lain pada kemoterapi adjuvant doksorubicin oleh Ravid *et al* menyebutkan bahwa *calcitriol* menyebabkan sel kanker lebih sensitive terhadap efek oksidatif agen. *Calcitriol* berikatan dengan reseptor vitamin D di sel tumor payudara dan secara langsung menghambat proliferasi lewat regulasi gen yang mengkode protein siklin dan *cyclin-dependent kinase* (CDK). Hal ini secara tidak langsung menghambat diferensiasi dan mempercepat apoptosis sel tumor (Ma, 2010; Cho *et al*, 1991; Ravi *et al*, 1999; Wang, 2000; Ting, 2007).

Kadar vitamin D terkait berbagai faktor, menopause merupakan faktor yang unik dimana defisiensi vitamin D banyak terjadi pada wanita pasca menopause. Beberapa studi observasional mengaitkan kadar vitamin D yang rendah dengan resiko kanker yang lebih besar dan prognosis yang buruk. Hal ini dikaitkan dengan efek *calsitriol* terhadap *microenvironment* dari sel tumor yang anti-proliferatif dan pro- apoptosis (Ma, 2010; Capatina et al, 2014; Garland et al, 2007).

Respons tumor untuk setiap individu terhadap kemoterapi neoadjuvan berbeda-beda. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pasien yang diberi kemoterapi neoadjuvan dapat memberikan angka respons yang tinggi secara klinis (70-98%) dan secara patologis (3-34%). Namun masih ada 2-30% kemungkinan pasien tidak menunjukkan respons. Deteksi pasien yang masuk kedalam kelompok non-respons ini penting untuk dilakukan agar tatalaksana yang lebih efektif dapat diberikan kepada pasien tersebut. Respons tumor terhadap kemoterapi neoadjuvan menentukan tatalaksana pasien selanjutnya dan juga dapat digunakan sebagai indikator prognosis, sehingga dibutuhkan modalitas pemeriksaan yang tepat untuk menilainya (Brackstone et al., 2015)

Untuk mengevaluasi respons neoadjuvant terapi, diperlukan evaluasi modalitas radiologis, dari sekian banyak modalitas radiologi yang tersedia untuk pemeriksaan kanker payudara, *ultrasonography* (USG) menunjukkan banyak keunggulan, antara lain sifatnya yang non invasif dan keunggulannya dalam penilaian ukuran tumor. Untuk menilai ukuran tumor, penelitian terdahulu menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang baik antara pengukuran tumor menggunakan USG dengan hasil pemeriksaan histopatologis pasca kemoterapi

neoadjuvan. Pengukuran tumor menggunakan modalitas USG untuk mengetahui respons kemoterapi neoadjuvan paling baik dinilai setelah kemoterapi neoadjuvan siklus ketiga karena penyusutan ukuran tumor sudah dapat dinilai setelah kemoterapi 3 siklus. Perkembangan teknologi USG memungkinkan USG menjadi modalitas yang memiliki sensitivitas dan spesifitas yang tinggi terhadap respon kemoterapi neoadjuvan. Dalam penelitian Keune dkk, menemukan bahwa proporsi yang lebih besar dari tumor dapat diukur menggunakan USG dari pada menggunakan mamografi dan bahwa, secara keseluruhan, USG payudara lebih akurat daripada mamografi dalam memprediksi ukuran tumor residu setelah kemoterapi neoadjuvan (Keune et al,2009, Wang *et al.*, 2019).

Pada penelitian Thomas dkk, Ultrasonografi adalah predictor terbaik ukuran tumor pada kanker payudara, dibandingkan dengan pemeriksaan fisik, mamografi, dan resonansi. Dengan hasil ini membantu proses pengambilan keputusan seperti jenis operasi, kemungkinan kebutuhan untuk operasi onkologi atau keputusan untuk memulai terapi neoadjuvant, pada pasien dengan tumor unifocal (Thomas et al,2017).

Kekurangan vitamin D dikaitkan dengan kemungkinan tidak mencapai *pathologic complete response* (pCR). Ketidakmampuan untuk mencapai pCR secara independen terkait dengan kekurangan vitamin D, tingkat respons pasien LABC dengan defisiensi vitamin D terhadap kemoterapi neoadjuvan CAF dapat dideteksi dengan menggunakan USG payudara. Evaluasi pencitraan untuk menilai respon neoadjuvant terapi dapat dipertimbangkan, tidak hanya berdasarkan pengukuran ukuran dan jumlah lesi, tetapi pada analisis fungsional (penyerapan media kontras, neo-vaskularisasi), atau pada deteksi suatu aktivitas tumor fisiopatologis (TO et

al., 2018).

Atas dasar pemikiran tersebut, kami melakukan penelitian hubungan antara kadar vitamin D darah terhadap respon kemoterapi neoadjuvan CAF (ukuran tumor berdasarkan pemeriksaan ultrasonografi) pada wanita paska menopause dengan *locally advance breast cancer* di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang di atas timbul rumusan masalah apakah terdapat hubungan antara kadar vitamin D darah terhadap respon kemoterapi neoadjuvan CAF (ukuran tumor berdasarkan pemeriksaan ultrasonografi) pada wanita paska menopause dengan *locally advance breast cancer* di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui hubungan kadar vitamin D darah terhadap respon kemoterapi neoadjuvan CAF (ukuran tumor berdasarkan pemeriksaan ultrasonografi) pada wanita paska menopause dengan *locally advance breast cancer* di RSUD Dr. Soetomo Surabaya

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

1. Mengetahui kadar vitamin D dalam darah pada pasien wanita pasca menopause dengan *locally advance breast cancer* yang akan menjalani kemoterapi neoadjuvan CAF.

2. Mengetahui respon kemoterapi neoadjuvan CAF pada pasien wanita pasca menopause dengan *locally advance breast cancer* berupa ukuran tumor yang dinilai dari pemeriksaan USG.
3. Mengetahui hubungan vitamin D prekemoterapi terhadap respon kemoterapi neoadjuvan CAF berupa ukuran tumor yang dinilai berdasarkan pemeriksaan USG.

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Memberikan pengetahuan tentang manfaat vitamin D dalam meningkatkan respon kemoterapi neoadjuvant CAF.

### **1.4.2. Manfaat Klinis**

Mengetahui manfaat kadar vitamin D darah terhadap respon kemoterapi neoadjuvan CAF (ukuran tumor berdasarkan pemeriksaan ultrasonografi) pada wanita paska menopause dengan *locally advance breast cancer*.