

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker payudara merupakan kanker yang paling banyak pada wanita dan menjadi penyebab kematian tertinggi. Sebanyak 2,1 juta wanita di dunia menderita kanker payudara tiap tahunnya. Pada tahun 2018, diperkirakan sekitar 627.000 wanita meninggal dunia karena kanker payudara, yakni 15% dari seluruh kanker sebagai penyebab kematian pada wanita (WHO, 2017). Insidens dan angka mortalitas kanker payudara juga meningkat. (Momenimovahed and Salehiniya, 2019). 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 factor-faktor yang berpengaruh terhadap keberhasilan kemoterapi (ellisen, 2010; Audrina, 2014)

Kemoterapi berbasis anthrasiklin 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 nonanthrasiklin.

Penelitian yang dilakukan oleh Ding et al, yang diperoleh dari 7 RCT, menunjukkan perbedaan signifikan pada regimen berbasis anthracycline 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)

Efektivitas kemoterapi dihambat oleh adanya resistensi terhadap obat-obat kemoterapi. Menurut Kerbel et al, terdapat dua mekanisme resistensi, yaitu resistensi intrinsik dan didapat (Acquired). Maka dari itu, pasien kanker payudara dengan stadium yang sama dan diberikan regimen kemoterapi yang sama tidak selalu memberikan hasil yang sama (Abdullah and Chow, 2013, Kerbel et al., 1994, Longley and Johnston, 2005).

Suatu biomarker 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. Biomarker 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).

Berdasarkan hasil terdahulu kanker payudara dikatkan dengan adanya respon inflamasi. inflamasi memegang peranan pada karsinogenesis dan progresivitas tumor. Inflamasi mengatur perilaku tumor pada tiap stadium termasuk iniasi, promosi, konversi menjadi malignan, invasi, dan metastasis

(Nozoe, et al, 2014). Beberapa tumor solid berasal dari inflamasi kronik dan beberapa menginduksi inflamasi pada mikroenvironmen tumor tersebut. Oleh karena adanya hubungan antara inflamasi dan perkembangan kanker, beberapa indikator inflamasi yang mengukur respon inflamasi sistemik dapat digunakan untuk menentukan respon klinis yang signifikan pada penderita kanker (Li *et al.*, 2017)

Peningkatan kadar penanda inflamasi *C-reactive protein* (CRP) ditemukan pada berbagai kondisi, termasuk malignansi (Zhu *et al.*, 2019). Peningkatan CRP merupakan akibat dari adanya kanker itu sendiri maupun adanya inflamasi kronik yang tinggi menjadi penyebab utama terjadinya karsinogenesis. Inflamasi menyebabkan stres oksidatif sehingga menginisiasi karsinogenesis dengan menginaktivasi *tumor suppressor gene* atau modifikasi pada DNA-repair protein (Hartono et al, 2015). Allin et al. tahun 2011 melakukan studi prospektif memeriksa nilai prognostik pengukuran *baseline* CRP pada waktu pertama kali terdiagnosis kanker payudara terhadap *overall survival*, *disease-free survival*, kematian karena kanker payudara dan rekurensi kanker payudara. Halisnya didapatkan *overall survival* dan *disease-free survival* lebih rendah pada penderita kanker payudara dengan kadar CRP yang tinggi.

Albumin serum adalah salah satu penanda yang paling sering digunakan untuk menilai status gizi pasien. Albumin diproduksi oleh hati dan merupakan protein utama dalam darah, bertindak sebagai antioksidan kunci, detoksifikasi, dan pengangkut nutrisi penting. Pada pasien *locally advance breast cancer* (LABC), kadar albumin serum sering mengalami penurunan, karena malnutrisi dan respon inflamasi sistematis terhadap tumor keduanya menekan sintesis albumin.

Albumin serum telah digunakan untuk menilai tingkat keparahan penyakit, perkembangan penyakit dan prognosis. Sejumlah penelitian telah mengevaluasi hubungan kadar albumin serum dengan kelangsungan hidup pasien *locally advance breast cancer (LABC)* kadar albumin serum yang lebih rendah merupakan indikator independen untuk kelangsungan hidup yang lebih buruk pada *locally advance breast cancer (LABC)*. Suatu penelitian melaporkan bahwa albumin serum merupakan faktor prognostik independen untuk kelangsungan hidup yang lebih buruk pada pasien kanker payudara *locally advanced* yang diobati dengan kemoterapi neoadjuvant. Dalam penelitian lain terhadap 180 pasien kanker payudara yang dirawat secara berurutan, ditemukan bahwa kadar normal kadar albumin serum awal mengurangi risiko kematian sebesar 72% dibandingkan dengan kadar rendah. Dalam studi lain yang terdiri dari 145 pasien dengan metastasis hati dari kanker payudara, diidentifikasi albumin rendah, usia lanjut dan negatif reseptor estrogen sebagai prediktor independen untuk kelangsungan hidup yang buruk (Liu et al., 2014).

C-reactive protein and albumin ratio (CAR) awalnya digunakan sebagai nilai prognostik dalam memprediksi *outcome* pada pasien sepsis. Akhir-akhir ini, rasio CRP terhadap albumin menjanjikan sebagai faktor prognostik pada penderita kanker (Li et al., 2017). *Glasgow prognostic score* merupakan indikator prognosis penderita kanker berdasarkan inflamasi yang terdiri dari peningkatan CRP dan penurunan konsentrasi albumin. Penanda ini mencerminkan respon inflamasi sistemik pada penderita kanker dan telah dilaporkan sebagai indikator prognosis yang signifikan pada penderita kanker (Nozoe et al., 2014). Rasio CRP terhadap albumin telah digunakan pada beberapa jenis kanker, salah satunya adalah pada

kanker payudara (Koh and Lee, 2017). Sejumlah penelitian telah mengungkapkan hubungan penting antara peradangan sistemik dan prognosis pada pasien dengan berbagai jenis kanker. CAR telah ditunjukkan sebagai indikator prognostik independen untuk kekambuhan dan kelangsungan hidup kanker payudara. Di antara penelitian tentang CAR, dilaporkan kelangsungan hidup spesifik kanker payudara yang lebih buruk pada pasien dengan peningkatan CAR pra-perawatan, terutama pada mereka dengan subtype A luminal.

Oleh karena alasan di atas peneliti sangat tertarik untuk meneliti nilai rasio CRP dibanding albumin pada pasien *locally advance breast cancer (LABC)* yang menjalani kemoterapi neoadjuvan berbasis antrasiklin. Beberapa pertimbangan adalah kasus kanker payudara di Surabaya cukup banyak dan paling banyak ditemukan pada stadium lanjut lokal, pemeriksaan CAR bisa dilakukan di RSUD Dr Soetomo dan penelitian ini belum pernah dilakukan di RSUD Dr Soetomo sebelumnya.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat hubungan antara rasio CRP dibanding albumin dalam darah dengan respon klinis pada pasien wanita dengan *locally advance breast cancer (LABC)* yang menjalani kemoterapi neoadjuvan regimen CAF ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara rasio CRP dibanding albumin dalam darah dengan respon klinis

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur rasio CRP dibanding albumin darah pada pasien wanita dengan *locally advance breast cancer (LABC)* yang menjalani kemoterapi neoadjuvan CAF
2. Mengukur respon klinis pasien wanita dengan *locally advance breast cancer (LABC)* sesudah menjalani kemoterapi neoadjuvan.
3. Menguji hubungan antara rasio CRP dibanding albumin dalam darah dengan respon klinis pada pasien wanita dengan *locally advance breast cancer (LABC)* sesudah menjalani kemoterapi neoadjuvan CAF

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Mengetahui teori hubungan antara rasio CRP dibanding albumin terhadap respon klinis sesudah dilakukan kemoterapi neoadjuvan pada kanker payudara.

1.4.2 Manfaat klinis

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