

**TESIS**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR VITAMIN D DARAH DAN RESPON  
KLINIS KEMOTERAPI NEOADJUVAN PADA WANITA PASCA  
MENOPAUSE DENGAN *LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER***

**DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**



**Jemmy Andijaya Sutantio, dr**

**011418076301**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2019**

TESIS

Untuk memperoleh Gelar **Magister Kedokteran Klinik**

Dalam

Program Studi ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG

MAGISTER

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS AIRLANGGA

Oleh: Jemmy Andijaya Sutantio, dr.

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS AIRLANGGA**

**SURABAYA**

**2019**

## HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Jemmy Andijaya Sutantio, dr.

NIM : 011418076301

Tanda Tangan :

Tanggal : 20 Maret 2019



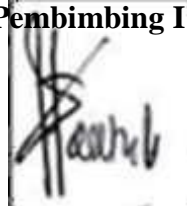
**HALAMAN PERSETUJUAN UJIAN TESIS**

**Lembar Pengesahan**

**TESIS INI TELAH DISETUJUI  
PADA TANGGAL, 20 Maret 2019**

**Oleh**

**Pembimbing I**



Hantoro Ishardyanto, dr., SpB (K) Onk

NIP. 196904151999031005

**Pembimbing II**



Dr. Eddy Herman Tanggo, dr., SpB (K) Onk

NIP. 195304111981101002

Mengetahui,

Ketua Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister



Dr. Aditiawarman, dr., Sp. OG(K)

NIP. 19581101 198610 1 002

## HALAMAN PENGESAHAN PANITIA PENGUJI TESIS

Tesis ini diajukan oleh:

Nama : Jemmy Andijaya Sutantio, dr

NIM 011418076301

Program Studi : Ilmu Bedah

Judul : Hubungan Antara Kadar Vitamin D Darah dan Respon Klinis Kemoterapi Neoadjuvan pada Wanita Pasca Menopause dengan Locally Advance Breast Cancer di RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Tesis ini diuji dan dinilai






Oleh panitia penguji pada

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG MAGISTER

Universitas Airlangga

Pada Tanggal 20 Maret 2019

Panitia Penguji:

|   |             |   |   |
|---|-------------|---|---|
| 1 | Ketua       | Hantoro Ishardyanto, dr., SpB (K) Onk     |  |
| 2 | Anggota     | Dr. Eddy Herman Tanggo, dr., SpB (K) Onk  |  |
| 3 | Penguji I   | Dr. R. Maryono Dwi Wibowo, dr., SpB (K)KL |  |
| 4 | Penguji II  | dr. Leonita Anniwato, SpPK (K)            |  |
| 5 | Penguji III | dr. Yosef Eko Wahono, M.Epid, SpS (K)     |  |

## KATA PENGANTAR

Segala puja dan puji syukur saya panjatkan kepada Bapa saya Tuhan Yesus Kristus, karena berkat karunia dan penyertaan-Nya maka laporan tesis dengan judul “HUBUNGAN ANTARA KADA VITAMIN D DARAH DAN RESPON KLINIS KEMOTERAPI NEOADJUVAN PADA WANITA PASCA MENOPAUSE DENGAN *LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER* DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA” ini dapat terselesaikan dengan baik.

Tesis ini dibuat sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan program studi ilmu kedokteran klinik jenjang magister di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

Selama proses penyusunan laporan penelitian ini, banyak pihak yang ikut terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung dalam terselesaikannya penelitian ini. Untuk itu, dengan segenap kerendahan hati ini perkenankanlah saya menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu, yaitu:

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. Soetojo, dr., SpU (K) atas izin dan kesempatannya sehingga saya dapat mengikuti program studi ilmu kedokteran klinik jenjang magister
2. Direktur RSUD Dr. Soetomo Surabaya, Dr. Joni Wahyuhadi, dr., SpBS (K) atas izin, kesempatan dan segala fasilitas yang diberikan kepada saya
3. Hantoro Ishardyanto, dr., SpB (K) Onk, selaku pembimbing saya di bidang bedah onkologi yang atas ketekunan, kesabaran, dan ketelitian beliau dalam membimbing dan memberikan arahan terhadap tesis saya
4. Dr. Eddy Herman Tanggo, dr., SpB (K) Onk, selaku biro penelitian dan pembimbing saya di bidang bedah onkologi, yang dengan sabar membimbing saya dan memberikan semangat dengan tidak kenal lelah dalam penyelesaian tesis ini

5. Edwin Danardono, dr., SpB-KBD, selaku penguji dan Koordinator Program Studi Ilmu Bedah FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya, yang atas motivasi dan ketekunannya mendidik saya dan membantu saya sehingga tesis ini dapat diselesaikan
6. Leonita Anniwati, dr., SpPK (K), selaku penguji saya di bidang patologi klinik yang dengan sabar dan tekun membimbing dan memberikan arahan dan motivasi terhadap berlangsungnya tesis saya
7. J. Eko Wahono R, dr., SpS(K) MKes, selaku biro penelitian dan penguji, yang dengan kesabarannya membantu saya dalam penyusunan laporan saya dan atas saran-sarannya yang membangun bagi kelancaran tesis saya
8. Dr. Sahudi, dr., SpB (K) KL, selaku Kepala Departemen Ilmu Bedah FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala fasilitas, dukungan dan doa yang senantiasa diberikan kepada saya selama masa pendidikan saya dan atas segala bantuannya sehingga tesis ini dapat diselesaikan
9. Dr. R. Maryono Dwi Wibowo, dr., SpB (K) KL, selaku Sekretaris Program Studi, yang dengan ketekunan dan kesabarannya membimbing saya dan memberikan masukan bagi tesis saya
10. Dr. Vicky Sumarki Budipramana, dr., SpB-KBD, selaku kepala biro penelitian, yang dengan segala kesabarannya membimbing dan mengajari saya dalam tesis ini
11. Seluruh staf pengajar, sekretariat, dan administrasi SMF/Departemen Ilmu Bedah FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang telah memfasilitasi dan memberikan kemudahan pada tesis saya
12. Anggun Pribadi Utama, dr., Anike Natalina Sirait, dr., Asi Hamonangan Ginting, dr., Caesar Ayuda, dr., Daniel Doli Silitonga, dr., Rio Marthin, dr., saudara seperjuangan saya dalam menempuh pendidikan program studi ilmu bedah ini, atas segala dukungan dan dorongan yang tiada henti dalam suka dan duka sehingga saya dapat menyelesaikan tesis ini
13. Seluruh teman sejawat PPDS I Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan khususnya seluruh anggota keluarga PRABU

Surabaya atas segala dukungan dan doanya

14. Petugas Pusat Pengembangan dan Layanan Kanker (PPLK) RSUD Dr Soetomo Surabaya atas segala bantuan dan fasilitas yang diberikan
15. Petugas Departemen Patologi Klinik *Gedung Diagnostic Center* RSUD Dr. Soetomo Surabaya dan seluruh pegawai RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala bantuannya
16. Kedua orang tua saya yang saya kagumi dan saya banggakan, atas segala doa, dukungan, dan kesabarannya dalam menemani saya menempuh masa pendidikan spesialis ilmu bedah ini
17. Pendamping hidup saya yang saya cintai, Ingrid Melinda Prasetyanto, dr., yang dengan kesabarannya dan ketulusannya mendukung saya melalui masa pendidikan spesialis ilmu bedah ini dan dengan tiada henti memberikan waktu dan dukungannya kepada saya



18. Seluruh keluarga dan sanak saudara yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu atas segala doa dan dukungannya sehingga saya dapat menempuh masa pendidikan spesialis ilmu bedah ini dan dapat menyelesaikan tesis ini dengan baik

Akhir kata, saya menyadari bahwa laporan penelitian ini masihlah jauh dari kata sempurna, oleh karena itu dengan kerendahan hati saya mengharap kritik dan saran yang membangun agar penelitian ini dapat menjadi lebih baik di kemudian hari. Saya mengucapkan terimakasih yang sedalam-dalamnya bagi semua pihak yang terlibat dalam penyusunan laporan penelitian ini.

Surabaya, 20 Maret 2019

Jemmy Andijaya Sutantio, dr.

## HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TESIS UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

Sebagai sivitas akademik Universitas Airlangga, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Jemmy Andijaya Sutantio, dr

NIM 011418076301

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik

Departemen : Ilmu Bedah

Fakultas : Kedokteran

Jenis karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Airlangga **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (Non-exclusive Royalty-Free Right)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

### HUBUNGAN ANTARA KADAR VITAMIN D DARAH DAN RESPON KLINIS KEMOTERAPI NEOADJUVAN PADA WANITA PASCA MENOPAUSE DENGAN LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER DI RSUD DR.SOETOMO SURABAYA

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Airlangga berhak menyimpan, mengalihmedia/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (database), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Surabaya

Pada tanggal 12 September 2018

Yang menyatakan,



Jemmy Andijaya Sutantio, dr

**HUBUNGAN ANTARA KADAR VITAMIN D DARAH DAN  
RESPON KLINIS KEMOTERAPI NEOADJUVAN PADA  
WANITA PASCA MENOPAUSE DENGAN *LOCALLY  
ADVANCED BREAST CANCER*  
DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA**

**Jemmy Andijaya Sutantio\*, Hantoro Ishardyanto\*\*, Eddy Herman  
Tanggo\*\***

\*Residen Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo Surabaya

\*\*Konsultan Bedah Onkologi Departemen Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. Soetomo  
Surabaya

**Abstrak**

**Pendahuluan:** Kanker payudara merupakan keganasan dengan prevalensi terbanyak untuk wanita di Indonesia. Masalah tidak hanya muncul dari segi prevalensi, melainkan juga dari segi morbiditas, mortalitas dan pengobatan. Proporsi pasien kanker payudara yang berobat di Indonesia sebesar 70% datang berobat dengan stadium lanjut (stadium III dan IV) dan membutuhkan terapi sistemik misal kemoterapi. Namun hasil evaluasi kemoterapi terkadang belum mencapai tujuan. Penelitian deskriptif di RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2011-2013 menunjukkan bahwa 52% pasien dengan kemoterapi neoadjuvan mengalami respon *stable disease*. Dasar ini berimplikasi pada banyaknya penelitian yang membahas faktor prediktor kemoterapi. Vitamin D merupakan salah satu antioksidan yang memiliki aktivitas anti-kanker dan meningkatkan potensiasi dari agen kemoterapi.

**Metode:** Penelitian analitik observasional ini bersifat kohort longitudinal prospektif dengan tujuan untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara kadar vitamin D dalam darah dan respon klinis pada pasien wanita pasca menopause dengan kanker payudara stadium lanjut yang menjalani kemoterapi neoadjuvan lini pertama CAF. Subjek penelitian sebanyak 30 pasien dipilih secara *consecutive sampling*. Subjek kemudian menjalani pemeriksaan klinis dan kadar vitamin D dalam darah sebelum kemoterapi neoadjuvan siklus pertama. Siklus akan dilanjutkan sebanyak tiga kali dan akan dilakukan pengukuran kadar vitamin D dalam darah dan respon klinis setelah kemoterapi ketiga.

**Hasil:** Respon klinis pasca kemoterapi pada penelitian ini sebanyak 1(3,3%) *progressive disease*, 17(56,7%) *stable disease*, dan 12(40%) *partial response*. Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat hubungan yang bermakna antara kadar vitamin D pre kemoterapi dengan respon klinis pasca kemoterapi neoadjuvan ( $p=0,004$ ; OR=10,5 (CI: 1,889 - 58,359)). Hasil penelitian juga menunjukkan perbedaan yang bermakna antara kadar vitamin D pre dengan pasca kemoterapi ( $p=0,016$ ).

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan antara kadar vitamin D dalam darah dan respon klinis pada pasien wanita pasca menopause dengan kanker payudara lanjut lokal yang menjalani kemoterapi neoadjuvan CAF sebanyak tiga siklus secara signifikan.

**Kata kunci :** *locally advanced breast cancer, vitamin D, neoadjuvant chemotherapy, menopause*

**THE RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D SERUM  
LEVEL AND CLINICAL RESPONSE OF NEOADJUVANT  
CHEMOTHERAPY ON POST MENOPAUSAL WOMEN WITH  
LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER AT  
DR. SOETOMO GENERAL HOSPITAL SURABAYA**

**Jemmy Andijaya Sutantio\*, Hantoro Ishardyanto\*\*, Eddy Herman  
Tanggo\*\***

\* Resident of General Surgery Program, Airlangga Medical Faculty Surabaya

\*\* Teaching Staff of Oncologic Surgery Division, RSUD Dr. Soetomo/Airlangga Medical Faculty Surabaya

**ABSTRACT**

**Background:** Breast cancer is the most prevalent malignancy for Indonesian women. The arising problems are also from the high figure of morbidity, mortality and treatment burden. Almost 70% Indonesian breast cancer patients are diagnosed with advanced stadium who are in need systemic therapy such as chemotherapy. Descriptive study at Dr. Soetomo Surabaya between 2011 and 2013 showed that 52% of patients with neo- adjuvant chemotherapy responded poorly. This data has been implicated in many researches pertaining to chemotherapy predictive factors. Vitamin D is one form of antioxidant which induces anti-cancer activity and potentiates chemotherapy agent.

**Method:** This is a prospective longitudinal cohort study with the aim of understanding the relationship between vitamin D serum level and clinical response of neo-adjuvant chemotherapy on postmenopausal women with locally advanced breast cancer who are treated with CAF first-line neoadjuvant chemotherapy. 30 subjects are chosen consecutively. Clinical staging and vitamin D serum level are measured before undergoing first cycle of chemotherapy. Clinical response and vitamin D serum level are checked again after third cycle.

**Result:** The clinical response in this study are categorized as 1 (3.3%) with progressive disease, 17 (56.7%) with stable disease, and 12 (40%) with partial response. The result displayed a significant association between pre-chemotherapy vitamin D serum level and clinical response post-chemotherapy clinical response ( $p = 0.004$ ; OR = 10.5 (CI: 1,889-58,359)). This study also analyzed a significant difference in vitamin D levels between pre- and post-chemotherapy ( $p = 0.016$ ).

**Conclusion:** There is a significant relationship between vitamin D serum level and clinical response of postmenopausal female patients with locally advanced breast cancer whom are treated with three cycle of CAF neo-adjuvant chemotherapy.

**Keyword:** *locally advanced breast cancer, vitamin D, neo-adjuvant chemotherapy, menopause*

**DAFTAR ISI**

|   |          |
|---|----------|
| Sampul Dalam.....                       | i        |
| Prasyarat Gelar .....                   | ii       |
| Pernyataan Orisinalitas.....            | iii      |
| Persetujuan .....                       | iv       |
| Pengesahan Panitia Penguji.....         | v        |
| Kata Pengantar .....                    | vi       |
| Persetujuan Publikasi .....             | ix       |
| Abstrak .....                           | x        |
| Daftar Isi .....                        | xii      |
| Daftar Gambar .....                     | xv       |
| Daftar Tabel.....                       | xvi      |
| Daftar Lampiran .....                   | xv       |
| Daftar Singkatan .....                  | xviii    |
| <b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>          | <b>1</b> |
| 1.1. Latar Belakang.....                | 1        |
| 1.2. Rumusan Masalah .....              | 4        |
| 1.3. Tujuan Penelitian .....            | 4        |
| 1.3.1. Tujuan Umum .....                | 4        |
| 1.3.2. Tujuan Khusus .....              | 4        |
| 1.4. Manfaat Penelitian .....           | 5        |
| 1.4.1. Manfaat Teoritis .....           | 5        |
| 1.4.2. Manfaat Klinis .....             | 5        |
| <b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>     | <b>6</b> |
| 2.1. Kanker Payudara .....              | 6        |
| 2.2. Kanker Payudara Lanjut Lokal ..... | 6        |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.2.1. Definisi Kanker Payudara Lanjut Lokal .....                  | 6         |
| 2.2.2. Penegakan Diagnosis Kanker Payudara Lanjut Lokal .....       | 7         |
| 2.2.3. Tatalaksana Kanker Payudara Lanjut Lokal .....               | 9         |
| 2.3. Kemoterapi pada Kanker Payudara Lanjut Lokal .....             | 9         |
| 2.3.1. Mekanisme Agen Kemoterapi Neoadjuvan Lini Pertama.....       | 10        |
| 2.3.2. Respon Klinis Kemoterapi .....                               | 13        |
| 2.3.3. Faktor Prediktor Respon Kemoterapi pada Kanker Payudara..... | 15        |
| 2.4. Metabolisme dan Pengukuran Vitamin D .....                     | 15        |
| 2.4.1. Absorpsi, Metabolisme dan Fungsi Vitamin D .....             | 15        |
| 2.4.2. Pengukuran dan Kadar Optimal Vitamin D .....                 | 20        |
| 2.4.3. Faktor- Faktor yang Mempengaruhi Kadar Vitamin D .....       | 22        |
| 2.5. Vitamin D dan Kanker Payudara .....                            | 23        |
| 2.5.1. Paparan Vitamin D dan Kejadian Kanker Payudara.....          | 23        |
| 2.5.2. Vitamin D dan Pengobatan Kanker Payudara .....               | 25        |
| <b>BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b>         | <b>28</b> |
| 3.1. Kerangka Konseptual.....                                       | 28        |
| 3.2. Hipotesis Penelitian.....                                      | 30        |
| <b>BAB IV METODE PENELITIAN.....</b>                                | <b>31</b> |
| 4.1. Jenis dan Rancangan Penelitian.....                            | 31        |
| 4.2. Populasi Penelitian.....                                       | 31        |
| 4.3. Sampel Penelitian.....   | 31        |
| 4.3.1. Besar Sampel.....  | 31        |
| 4.3.2. Pengambilan Sampel.....                                      | 32        |
| 4.4. Kriteria Penelitian .....                                      | 33        |
| 4.4.1. Kriteria Inklusi.....  | 33        |
| 4.4.2. Kriteria Eksklusi .....                                      | 33        |
| 4.5. Variabel Penelitian.....                                       | 33        |

|   |           |
|---|-----------|
| 4.6. Definisi Operasional.....  | 34        |
| 4.7. Prosedur Penelitian .....  | 37        |
| 4.7.1. Pengumpulan Data.....  | 37        |
| 4.7.2 Analisis Data .....   | 38        |
| 4.8. Kerangka Operasional.....  | 39        |
| 4.9. Lokasi, Waktu dan Jadwal Penelitian .....  | 39        |
| 4.9.1. Lokasi Penelitian .....  | 39        |
| 4.9.2. Waktu Penelitian.....  | 40        |
| <b>BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA.....</b>  | <b>41</b> |
| 5.1. Subyek Penelitian.....   | 41        |
| 5.2. Karakteristik Subyek Penelitian.....   | 41        |
| 5.2.1. Data Demografis.....   | 41        |
| 5.2.2. Data Klinis .....  | 42        |
| 5.3. Analisa Hasil.....   | 44        |
| 5.3.1. Rerata Kadar Vitamin D .....   | 44        |
| 5.3.2. Kategori Kadar Vitamin D Pre dan Pasca Kemoterapi.....                                   | 45        |
| 5.3.3. Respon Klinis Kemoterapi.....  | 46        |
| 5.3.4. Hubungan antara Subtipe Tumor dan Respon Klinis Kemoterapi                               | 46        |
| 5.3.5. Hubungan antara Stadium Kanker Payudara dan Respon<br>Klinis Kemoterapi .....            | 48        |
| 5.3.6. Hubungan antara Kadar Vitamin D Sebelum Kemoterapi dan Respon<br>Klinis Kemoterapi ..... | 49        |
| 5.3.7. Perbedaan Kadar Vitamin D Sebelum dan Sesudah Kemoterapi.                                | 50        |
| 5.3.8. Hubungan antara Kadar Vitamin D Sesudah Kemoterapi dan Respon<br>Klinis Kemoterapi ..... | 51        |
| 5.3.9. Hubungan antara Pekerjaan dan Kadar Vitamin D.....                                       | 52        |
| <b>BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>  | <b>54</b> |

|                      |    |
|----------------------|----|
| 6.1. Kesimpulan..... | 54 |
| 6.2. Saran.....      | 55 |
| DAFTAR PUSTAKA.....  | 56 |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | 61 |



## DAFTAR GAMBAR

|  |    |
|--|----|
| Gambar 2.1. Mekanisme kerja siklofosfamid terhadap sel kanker.....   | 11 |
| Gambar 2.2. Mekanisme kerja antineoplastik doksorubisin .....  | 12 |
| Gambar 2.3. Mekanisme kerja fluorourasil terhadap sel kanker .....   | 13 |
| Gambar 2.4. Absorpsi dan aktivasi vitamin D .....  | 17 |
| Gambar 2.5. Skema dari metabolisme vitamin D dan aksi fisiologisnya.....   | 19 |
| Gambar 2.6. Peta radiasi eritermal UV ( $mW/M^2$ ) global dan lokasi<br>dimana populasi pasien kanker payudara tinggal selama<br>usia mudanya..... | 24 |
| Gambar 2.7. Mekanisme kerja <i>calcitriol</i> pada sel target tumor.....   | 26 |
| Gambar 4.1. Cara mengukur ukuran tumor .....   | 37 |
| Gambar 4.2. Kerangka Operasional Penelitian .....  | 39 |

## DAFTAR TABEL

|   |    |
|---|----|
| Tabel 2.1. Stadium yang termasuk definisi Kanker Payudara Lanjut Lokal                          | 8  |
| Tabel 2.2. Perbandingan respon klinis tumor padat berdasar RECIST dan WHO                       | 14 |
| Tabel 4.1. Rencana Jadwal Penelitian.....   | 40 |
| Tabel 5.1. Frekuensi karakteristik demografis subyek penelitian .....                           | 42 |
| Tabel 5.2. Frekuensi karakteristik klinis subyek penelitian .....                               | 43 |
| Tabel 5.3. Ukuran unidimensional tumor payudara subyek penelitian.....                          | 44 |
| Tabel 5.4. Kadar vitamin D subyek penelitian .....  | 45 |
| Tabel 5.5. Karakteristik kadar vitamin D pre dan pasca kemoterapi.....                          | 45 |
| Tabel 5.6. Frekuensi respon klinis pasca kemoterapi .....                                       | 46 |
| Tabel 5.7. Hubungan antara subtype tumor dan respon klinis kemoterapi                           | 47 |
| Tabel 5.8. Hubungan antara stadium kanker payudara dan respon<br>klinis kemoterapi .....        | 48 |
| Tabel 5.9. Hubungan antara kadar vitamin D pre kemoterapi dan respon<br>klinis kemoterapi ..... | 50 |
| Tabel 5.10. Perbedaan kadar vitamin D sebelum dan sesudah kemoterapi                            | 51 |
| Tabel 5.11. Hubungan kadar vitamin D pasca kemoterapi dan respon<br>klinis kemoterapi .....     | 52 |
| Tabel 5.12. Hubungan antara pekerjaan dan kadar vitamin D sebelum<br>kemoterapi.....            | 53 |

**DAFTAR LAMPIRAN**

|   |    |
|---|----|
| Lampiran I. Keterangan Kelaikan Etik .....  | 61 |
| Lampiran II. Form Information for Consent .....                                     | 62 |
| Lampiran III. Form Informed Consent.....  | 64 |
| Lampiran IV. Persetujuan Tindakan Medis .....                                       | 65 |
| Lampiran V. Form Pengunduran Diri Sebagai Subjek Penelitian .....                   | 66 |
| Lampiran VI. Karakteristik Frekuensi Data Demografis dan Klinis.....                | 67 |
| Lampiran VII. Mengukur Kadar Vitamin D Dalam Darah Pre dan<br>Post Kemoterapi ..... | 69 |
| Lampiran VIII. Mengukur Respon Klinis.....  | 70 |
| Lampiran IX. Tabel Crosstab/Chi Square.....   | 71 |
| Lampiran X. Uji Statistik Non Parametrik .....                                      | 74 |
| Lampiran XI. Uji Komparasi .....  | 78 |

## DAFTAR SINGKATAN

|                         |  |
|-------------------------|--|
| 1,25[OH] <sub>2</sub> D | <i>1,25-dihydroxyvitamin D atau Calcitriol</i>           |
| 25[OH]D                 | <i>25-hydroxyvitamin D atau Calcidiol</i>                |
| AACE                    | <i>American Association of Clinical Endocrinologists</i> |
| AJCC                    | <i>American Joint Committee on Cancer</i>                |
| ATM                     | <i>Ataxia-Teleangoectasia Mutated</i>                    |
| BAD                     | <i>BCL2 Antagonist of Cell Death</i>                     |
| BAK                     | <i>BCL2 Homologous Antagonist Killer</i>                 |
| BAX                     | <i>BCL2- Associated X Protein</i>                        |
| BCI2                    | <i>B-cell Lymphoma 2</i>                                 |
| BCI-XL                  | <i>B-cell Lymphoma eXtra Large</i>                       |
| BMS                     | <i>Bone Mineral Density</i>                              |
| BRCA1                   | <i>BReast CAncer susceptibility gene 1</i>               |
| BRCA2                   | <i>BReast CAncer susceptibility gene 2</i>               |
| CAF                     | <i>Cyclophosphamid, Adriamycin, Fluorouracil</i>         |
| CDC                     | <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>        |
| CDK                     | <i>Cyclin-Dependent Kinase</i>                           |
| CI                      | <i>Confidential Interval</i>                             |
| CKD                     | <i>Chronic Kidney Disease</i>                            |
| CEF                     | <i>Cyclophosphamide, Epirubicin, Fluorouracil</i>        |
| CR                      | <i>Complete Response</i>                                 |
| Cu                      | <i>Cuprum</i>  |
| DBP                     | <i>Vitamin D Binding Protein</i>                         |
| DFS                     | <i>Disease Free Survival</i>                             |
| DNA                     | <i>Deoxyribonucleic Acid</i>                             |
| ESMO                    | <i>European Society for Medical Oncology</i>             |
| FdUMP                   | <i>Fluorodeoxyuridine Monophosphate</i>                  |

|           |   |
|-----------|---|
| FdUTP     | <i>Fluorodeoxyuridine Triphosphate</i>                                      |
| FGF23     | <i>Fibroblast Growth Factor 23</i>  |
| FUTP      | <i>Fluorodine-5-Triphosphate</i>  |
| GLOBOCAN  | <i>Global Burden of Cancer Study</i>  |
| HER2      | <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor2</i>                              |
| IARC      | <i>International Agency for Research onCancer</i>                           |
| IMT       | Indeks Massa Tubuh  |
| LABC      | <i>Locally Advanced Breast Cancer</i>                                       |
| LFG       | Laju Filtrasi Glomerular  |
| MCF7      | <i>Michigan Cancer Foundation 7</i>   |
| MMP9      | <i>Matrix Metallopeptidase 9</i>  |
| MRM       | <i>Modified Radical Mastectomy</i>  |
| NCCN      | <i>National Comprehensive Cancer Network</i>                                |
| NKF-KDOQI | <i>National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes QualityInitiative</i> |
| ng/mL     | nanogram per mililiter  |
| nmol/L    | nanomol per liter   |
| OR        | <i>Odd's Ratio</i>  |
| OS        | <i>Overall Survival</i>   |
| P53       | <i>Phospoprotein 53</i>   |
| PD        | <i>Progressive Disease</i>  |
| PR        | <i>Partial Response</i>   |
| PRL       | <i>Prolactin</i>  |
| PTH       | <i>Parathyroid Hormone</i>  |
| RECIST    | <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>                        |
| RLU       | <i>Relative Light Unit</i>  |
| RNA       | <i>Ribonucleic Acid</i>   |
| RXR       | <i>Retinoid Acid X Receptor</i>   |
| SD        | <i>Stable Disease</i>   |

|         |  |
|---------|--|
| SI      | <i>Sistem Internasional</i>                                |
| TS      | <i>Thymidylate Synthetase</i>                              |
| US NIST | <i>U.S. National Institute of Standards and Technology</i> |
| UV      | <i>Ultra Violet</i>  |
| VDR     | <i>Vitamin D Receptor</i>                                  |
| VDRE    | <i>Vitamin D Response Element</i>                          |
| WHO     | <i>World Health Organization</i>                           |
| Zn      | <i>Zinc</i>  |

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **1.1. Latar Belakang**

Kanker payudara merupakan keganasan dengan prevalensi terbanyak untuk wanita di Indonesia. Berdasarkan estimasi Globocan, *International Agency for Research on Cancer* (IARC) pada tahun 2012, insiden kanker payudara mencapai 40 per 100.000 wanita. Masalah kanker payudara di Indonesia dapat dilihat dari segi prevalensi dan proporsi pasien kanker payudara yang berobat, dimana 70% sudah datang dengan stadium lanjut (stadium III dan IV). Semakin tinggi stadiumnya, semakin banyak masalah yang ditimbulkan. 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. (Pusdatin, 2016; WHO, 2012)

Pasien dengan *locally advanced breast cancer* (LABC) pada khususnya, 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 evaluasi hasil kemoterapi neoadjuvan lini pertama tersebut terkadang belum sesuai dengan tujuan. 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*. (Manuaba, 2010; Purwanto, 2009; Audrina, 2014) 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. Antioksidan merupakan salah satu agen faktor eksternal yang unik, karena dapat memberikan efek potensiasi dari agen kemoterapi sekaligus mengurangi efek sampingnya. (Ellisen, 2010) Vitamin D adalah salah satu antioksidan berupa hormon steroid. Vitamin D dapat diabsorpsi secara fotobiogenesis dari sinar UV matahari dan diet; yang kemudian mengalami hidroksilasi di liver dan ginjal untuk menjadi metabolit aktifnya, *Calcitriol*. (CDC, 2017) Selain berfungsi mengatur homeostasis dari kalsium dan fosfor, vitamin D juga berpengaruh terhadap aktivitas obat anti kanker dan mengurangi toksisitas dari agen kemoterapi. Terhadap aktivitas agen, beberapa studi *in vivo* dan *in vitro* menyebutkan bahwa *calcitriol* memberi efek addiksi dan sinergisme pada obat kemoterapi.. Penelitian lain pada kemoterapi adjuvan doksorubicin oleh Ravid et al menyebutkan bahwa *calcitriol* menyebabkan sel kanker lebih sensitif 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



menginhibisi 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, mulai dari aktivitas, diet dan kondisi geografis hingga usia dan status menopause. Menopause merupakan faktor yang unik dimana defisiensi vitamin D banyak terjadi pada wanita pasca menopause. Wanita post-menopause rentan terkena osteoporosis yang menyebabkan gangguan metabolisme tulang. Hal ini berimplikasi pada defisiensi vitamin D yang berfungsi mengatur homeostasis tulang. Beberapa studi observasional mengaitkan kadar vitamin D yang rendah dengan resiko kanker yang lebih besar dan prognosis yang buruk. Penelitian retrospektif oleh Garland et al menunjukkan wanita dengan kadar vitamin D yang normal memiliki resiko 50% lebih rendah terkena kanker dibanding wanita dengan defisiensi vitamin D. Hal ini dikaitkan dengan efek kalsitriol terhadap *microenvironment* dari sel tumor yang anti-proliferatif dan pro-apoptosis. (Ma, 2010; Capatina et al, 2014; Garland et al, 2007)

Selain vitamin D, terdapat beberapa antioksidan lain yang memiliki pengaruh dalam perkembangan sel tumor. Studi oleh Lamson menunjukkan vitamin A, C dan E memiliki efek potensiasi terhadap kemoterapi dan radioterapi dan berpengaruh terhadap supresi efek toksisitasnya. (Lamson, 1999) Hingga saat ini petanda vitamin A, C dan E belum lazim digunakan di Surabaya. Atas dasar pemikiran tersebut, kami melakukan penelitian dengan mengukur kadar vitamin D dalam darah pada pasien wanita dengan kanker payudara lanjut lokal yang

menjalani kemoterapi neoadjuvan di RSUD Dr. Soetomo berdasar status menopausenya, kemudian pasien diikuti untuk mengevaluasi respon klinisnya.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang di atas timbul rumusan masalah apakah terdapat hubungan antara kadar vitamin D dalam darah dan respon klinis pada pasien wanita pasca menopause dengan kanker payudara lanjut lokal yang menjalani kemoterapi neoadjuvan.

## **1.3. Tujuan Penelitian**

### **1.3.1. Tujuan Umum**

Untuk mengetahui apakah terdapat hubungan antara kadar vitamin D dalam darah dan respon klinis pada pasien wanita pasca menopause dengan kanker payudara lanjut lokal yang menjalani kemoterapi neoadjuvan.

### **1.3.2. Tujuan Khusus**

- a. Mengukur kadar vitamin D dalam darah pada pasien wanita pasca menopause dengan kanker payudara lanjut lokal yang akan menjalani kemoterapi neoadjuvan.
- b. Mengukur respon klinis pasien wanita pasca menopause dengan kanker payudara lanjut lokal yang telah menjalani kemoterapi neoadjuvan.

- c. Menguji hubungan antara kadar vitamin D dalam darah dan respon klinis pada pasien wanita pasca menopause dengan kanker payudara lanjut lokal yang menjalani kemoterapi neoadjuvan.
- d. Menguji perbedaan respon klinis pada pasien wanita pasca menopause dengan kanker payudara lanjut lokal yang menjalani kemoterapi neoadjuvan berdasarkan kadar vitamin D dalam darah.
- e. Membandingkan kadar vitamin D dalam darah sebelum dan sesudah kemoterapi neoadjuvan pada pasien wanita pasca menopause dengan kanker payudara lanjut lokal.

#### **1.4. Manfaat Penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat Teoritis**

Mengetahui hubungan antara kadar vitamin D dalam darah dan respon klinis pasca kemoterapi neoadjuvan.

##### **1.4.2. Manfaat Klinis**

Mendapatkan faktor prediktor untuk menentukan pengambilan keputusan apakah perlu dilakukan intervensi pemberian vitamin D selama kemoterapi untuk mendapatkan respon klinis yang lebih baik.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Kanker Payudara**

Kanker payudara merupakan tumor ganas yang muncul dari sel payudara. Keganasan dapat muncul dari berbagai jaringan, mulai dari duktus dan kelenjar yang menghasilkan air susu hingga jaringan ikat dan limfe payudara. Keganasan payudara merupakan penyakit yang disebabkan oleh berbagai faktor resiko. Terdapat faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi seperti jenis kelamin, usia, etnis, mutasi gen (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *P53*), riwayat keluarga, riwayat pribadi keganasan, tumor jinak, hingga status menopause. Selain itu, terdapat faktor resiko yang masih dapat dimodifikasi yaitu aktivitas, obesitas, kehamilan, menyusui, terapi hormonal, kontrasepsi, rokok dan alkohol, penggunaan bra, implan hingga diet dan vitamin. (Pusdatin, 2016; ACS, 2018)

#### **2.2. Kanker Payudara Lanjut Lokal**

##### **2.2.1. Definisi Kanker Payudara Lanjut Lokal**

Kanker payudara lanjut lokal atau *locally advanced breast cancer* (LABC) merupakan subset dari kanker payudara yang memiliki karakteristik tumor payudara yang sudah berkembang tanpa adanya metastasis jauh. Perlunya identifikasi LABC sebagai grup yang terpisah dari kanker payudara lain berkaitan dengan resiko kegagalan pengobatan dan rekurensi lokoregional dan sistemik yang terjadi meskipun ahli bedah sudah berusaha membuang penyebaran tumor secara lokoregional. (Garg, 2015)

Guideline dari *US National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) tahun 2015 mendeskripsikan LABC sebagai kanker payudara stadium III menurut *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) dengan definisi memenuhi kriteria di bawah ini tanpa adanya metastasis jauh:(NCCN, 2015)

1. Tumor dengan ukuran lebih dari 5 cm dengan limfadenopati regional (N1-3).
2. Tumor dengan ukuran berapapun dengan ekstensi langsung ke dinding dada atau kulit, atau keduanya (termasuk ulkus dan nodul satelit) tanpa memandang limfadenopati regional
3. Adanya limfadenopati regional (secara klinis konglomerasi / *fixed* atau limfadenopati infraklavikula, supraklavikula, mamaria interna) tanpa memandang ukuran tumor.

### **2.2.2. Penegakan Diagnosis Kanker Payudara Lanjut Lokal**

Diagnosis dilakukan dengan mengevaluasi definisi klinis dari tumor primer dan metastasis limfonodi, dan dilanjutkan dengan evaluasi tidak adanya metastasis jauh. Terdapat beberapa cara untuk mengevaluasi tumor primer, salah satunya adalah dengan *triple diagnosis*. Alur diagnosis ini meliputi pemeriksaan klinis, radiologis dan histopatologis.(Ellisen, 2010; Ardiansyah, 2015)

Secara klinis, didapatkan tumor dengan ukuran di atas 5 cm atau tumor dengan infiltrasi ke kulit dan dasar dinding dada ( *costa*, *musculus intercostalis*, *musculus serratus anterior*). Infiltrasi ke kulit berupa ulkus, nodul satelit dan *peau d' orange*. Pembesaran kelenjar getah benih regional mulai dari aksila,

infrakalvikula, mamma interna dan suprakalvikula ipsilateral dicatat. Pencitraan payudara dibutuhkan pada semua pasien wanita dengan gejala klinis signifikan. Pemeriksaan mammografi dan USG terkadang tidak dapat dilakukan atau memberikan gambaran tidak spesifik seperti penebalan kulit dan peningkatan densitas jaringan. Pemeriksaan dengan CT-scan dan MRI terkadang dapat dilakukan untuk mempelajari batas tumor primer dan nodul. Pemeriksaan histopatologis dengan biopsi dilakukan untuk menegakkan diagnosis dan mencari subtype kanker. (Manuaba, 2010; Ardiansyah, 2015; Franceschini, 2007)

Evaluasi metastasis dilakukan secara klinis dan radiologis. Secara klinis dilakukan anamnesis dan pemeriksaan sistematis sesuai keluhan yang mengarah pada metastasis. Pemeriksaan radiologis dilakukan sesuai kecurigaan metastasisnya, misal mammografi kontralateral pada kecurigaan metastasis payudara kontralateral, foto rontgen dada pada kecurigaan metastasis paru, tulang rusuk dan pleura serta *bone scan* pada kecurigaan metastasis tulang. Diagnosis disimpulkan dengan regrouping stadium sesuai kriteria LABC (tabel 2.1).

Tabel 2.1. Stadium yang termasuk definisi Kanker Payudara Lanjut Lokal.

| Stadium | Tumor  | Nodul    | Metastasis |
|---------|--------|----------|------------|
| IIIA    | T0     | N2       | M0         |
|         | T1,2,3 | N2       | M0         |
|         | T3     | N1       | M0         |
| IIIB    | T4     | N0,N1,N2 | M0         |
| IIIC    | Tiap T | N3       | M0         |

Sumber: Garg PK. Current definition of locally advanced breast cancer. *Current Oncology* 2015; e409-10.

### **2.2.3. Tatalaksana Kanker Payudara Lanjut Lokal**

Prinsip tatalaksana dibagi berdasarkan kemungkinan operabilitas pasien. Kemungkinan operabilitas didasarkan pada kemampuan pasien untuk menjalani pembiusan umum dan kemungkinan reseksi dengan margin yang radikal dan kosmetik dapat dicapai. Menurut Hagensen dan Stout tahun 1940 seperti dikutip oleh Ardiansyah, tumor dikatakan inoperabel bila didapatkan ulserasi kulit, tumor lengket ke dinding dada, nodul aksila dengan diameter >2,5 cm, edema 1/3 payudara, atau nodul aksila yang konglomerasi. (Ardiansyah, 2015)

Manajemen pada tumor yang operabel berupa *modified radical mastectomy* (MRM) diikuti dengan kemoterapi dan radioterapi lokoregional atau kemoterapi terlebih dahulu, diikuti dengan pembedahan dan radioterapi lokoregional. Pasien yang inoperabel diterapi dengan kemoterapi primer sambil mengevaluasi responnya. Mastektomi lanjutan didasarkan pada kondisi fisik dan penyebaran penyakit. Terapi hormonal didasarkan pada subtype kanker dan dapat dilakukan setelah kemoterapi/ pada pasien yang bukan kandidat kemoterapi. (Franceschini, 2007)

### **2.3. Kemoterapi pada Kanker Payudara Lanjut Lokal**

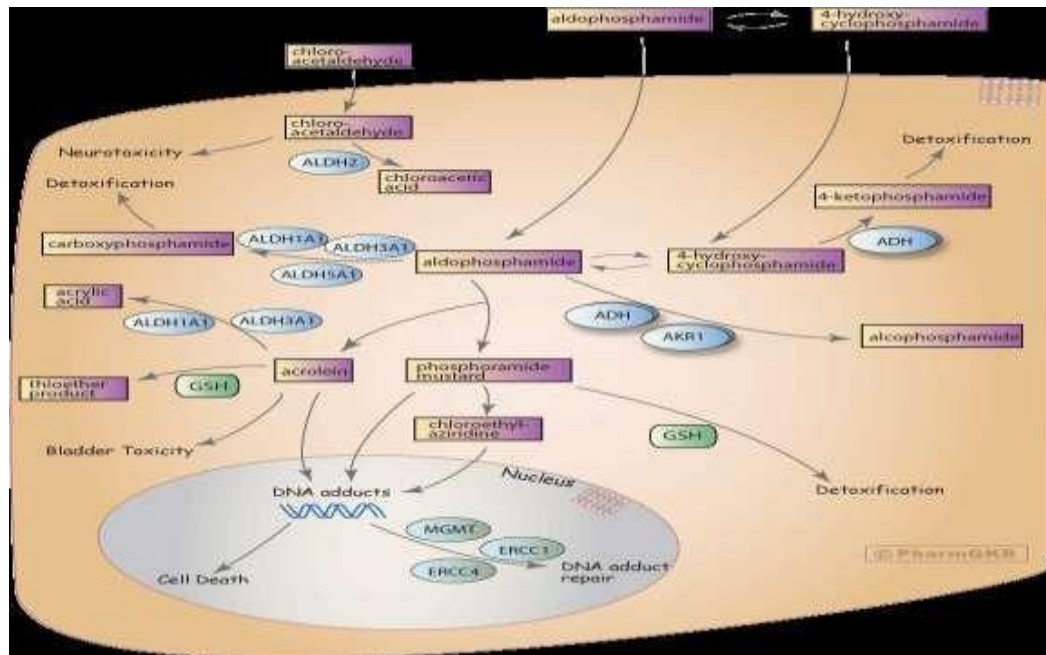
Tujuan dari kemoterapi neoadjuvan adalah mengurangi ukuran dari tumor sehingga pasien dapat menjalani operasi. Beberapa keuntungan dari kemoterapi neoadjuvan dibanding adjuvan adalah kemungkinan pemberian obat lewat vaskularisasi yang intak, penilaian respon terapi yang baik, reduksi dari diseminasi mikroskopis selama operasi dengan operasi yang lebih tidak ekstensif.

Respon dari kemoterapi dicek berdasarkan respon klinis dan patologis dengan harapan didapatkan respon komplit pada akhir terapi. Terdapat beberapa regimen yang dapat digunakan berdasarkan *European Society for Medical Oncology* (ESMO) mulai dari antrasiklin hingga taksan. (Papademetriou, 2010)

### **2.3.1. Mekanisme Agen Kemoterapi Neoadjuvan Lini Pertama**

Menurut ESMO dan NCCN, regimen kombinasi *cyclophosphamid*, *adriamycin* (*doxorubicin hydrochloride*), *fluorouracil* (CAF) atau *cyclophosphamide*, *epirubicin*, *fluorouracil* (CEF) dapat digunakan sebagai kemoterapi lini pertama untuk LABC. (Cardoso et al, 2017) Siklofosfamid merupakan agen ankilasi dari mustard nitrogen. Senyawa aktif dari zat ini, yaitu fosporamide mustard, berikatan dengan DNA. Efek sitotoksiknya terutama disebabkan oleh ikatan silang terhadap DNA dan RNA dan inhibisi dari sintesis protein (gambar 2.1). Siklofosfamid memiliki waktu paruh 6,5 jam dan didistribusi ke seluruh tubuh dan dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 di liver menjadi metabolit aktifnya. Ekskresi dari siklofosfamid terutama oleh oksidasi enzimatik dan diekskresi di urine dan feses. (PharmKGB, 2010)



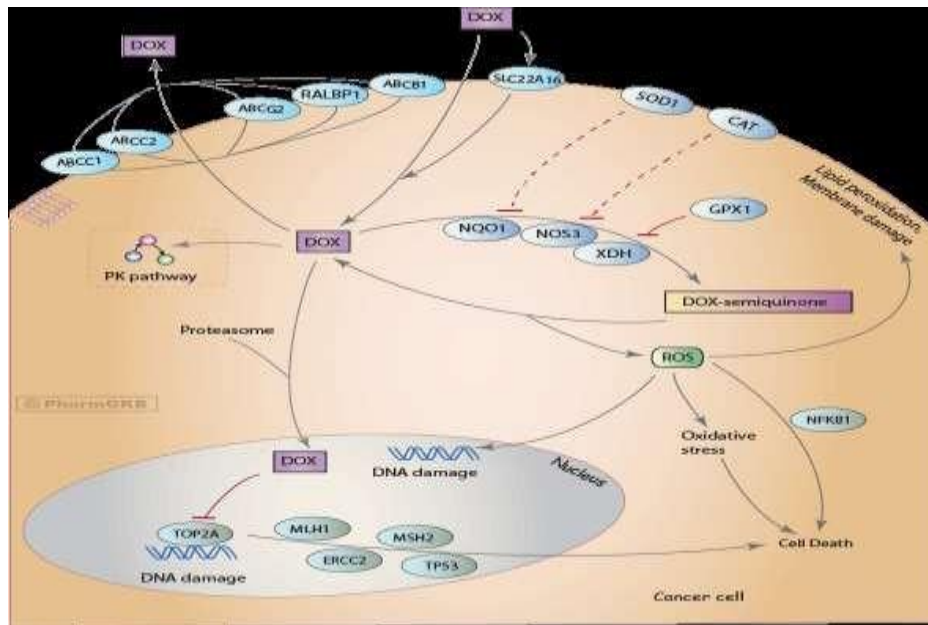


Gambar 2.1. Mekanisme kerja siklofosfamid terhadap sel kanker. Sumber:

PharmKGB. Cyclophosphamide pathway, pharmacodynamics. 2010. Available at:

<https://www.pharmgkb.org/pathway/PA2035>. Cited on Jan 20th, 2018.

Doksorubisin merupakan golongan antibiotik antineoplastik berbasis antrasiklin. Doksorubisin berikatan langsung dengan DNA lewat interkalasi antara pasangan basa heliks DNA. Doksorubisin juga menghambat perbaikan DNA dengan inhibisi topoisomerase II. Mekanisme ini berimplikasi pada blokade sintesis DNA dan RNA serta fragmentasi DNA (gambar 2.2). Doksorubisin juga berikatan kuat dengan zat besi. Kompleks ikatan ini lebih lanjut berikatan dengan DNA dan membran sel dan memproduksi radikal bebas yang memotong sel membran dan DNA. Agen ini dimetabolisme di liver oleh enzim *aldo-keto reductase* menjadi doksorubisinol. (PharmKGB, 2010)



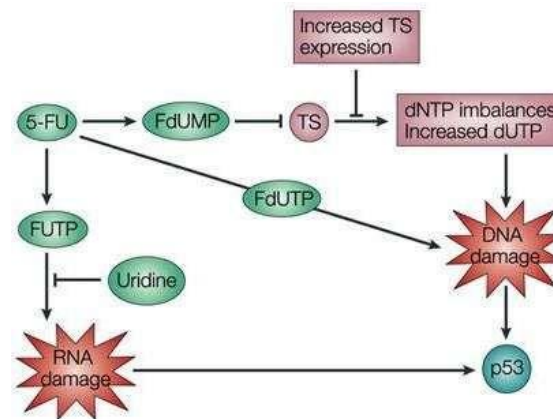
Gambar 2.2. Mekanisme kerja antineoplastik doksorubisin. Sumber: PharmKGB.

Doxorubicin Pathway (Cancer Cell), Pharmacodynamics. 2010. Available at:  
<https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165292163>. Cited on Jan 20th, 2018.

Pilihan lain selain doksorubisin adalah epirubisin. Epirubisin juga merupakan antrasiklin dengan kadar kardiotosisitas dan mielositisitas yang lebih rendah dibanding doksorubisin. Mekanisme kerjanya berkaitan dengan kemampuan mengikat DNA yang berakibat inhibisi dari sintesis DNA dan RNA. Interkalasi dari ikatan ini juga menyebabkan pemotongan DNA oleh topoisomerase II. Ikatan ke membran sel dan protein plasma menyebabkan radikal bebas. Epirubisin memiliki orientasi spasial pada grup hidroksil pada rantai karbonnya. Hal ini yang menyebabkan eliminasi lebih cepat dan mengurangi toksisitas. (*Breast Cancer Agency*, 2017)

Fluorourasil merupakan analog dari urasil pirimidin dan berfungsi sebagai antagonis pirimidin. Terdapat tiga mekanisme yang mungkin terjadi (gambar 2.3). Pertama metabolit fluorourasil, *fluorodeoxyuridine monophosphate* (FdUMP)

berkompetisi dengan urasil untuk mengikat *thymidylate synthetase* (TS) dan kofaktor folat. Hal ini menimbulkan defisiensi timidin dan mengurangi sintesis dan perbaikan DNA dan proliferasi sel. Kedua, metabolit dari fluorourasil yaitu *fluorodeoxyuridine triphosphate* (FdUTP) masuk dalam DNA dan menghambat replikasi. Terakhir, metabolit lain yaitu *fluorodine-5-triphosphate* (FUTP) masuk dalam DNA memproduksi RNA yang rapuh dan menghambat sintesis protein. Fluorourasil diaktivasi di sel target dan didegradasi di liver. Ekskresi obat ini lewat CO<sub>2</sub> dan sistem bilier.(Longey, 2003)



Gambar 2.3. Mekanisme kerja fluorourasil terhadap sel kanker. Sumber: Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer* 2003; 3: 330-8.

### 2.3.2. Respon Klinis Kemoterapi

Evaluasi dari perubahan ukuran tumor dan waktu yang dibutuhkan penyakit untuk bertumbuh merupakan titik akhir yang penting diketahui dalam semua uji klinis. Respon keberhasilan dari suatu kemoterapi dapat dievaluasi dari dua hal tersebut. Kemoterapi neoadjuvan pada khususnya, memerlukan kriteria evaluasi terhadap ukuran tumor.(Eisenhauer et al, 2007)

Terdapat dua kriteria yang dapat digunakan pada tumor padat, yaitu kriteria *response evaluation criteria in solid tumours* (RECIST) versi 1.1 tahun 2009 dan *World Health Organization* (WHO). Perbedaan dari kriteria tersebut adalah dimensi yang diukur dan perubahan ukurannya (tabel 2.2). Kriteria RECIST menyebutkan lesi yang dapat diukur secara klinis dengan jangka sorong minimal memiliki diameter 10 mm. Pembesaran limfonodi yang diakui adalah pembesaran >15 mm pada sumbu terpendeknya. Evaluasi dari respon klinis didasarkan pada *time point response* minimal 4 minggu setelah pengobatan. (Eisenhauer et al, 2007)

Tabel 2.2. Perbandingan respon klinis tumor padat berdasar RECIST dan WHO

| Terminologi                     | RECIST 1.1   | WHO  |
|---------------------------------|--|--|
| <i>Objective response</i>       | Ukuran diameter terpanjang lesi target berubah, dengan batas maksimal 5 lesi pada tiap organ (maksimal 10 organ) | Ukuran diameter terpanjang dan diameter sumbu tegak lurus nya berubah, tanpa batas maksimal lesi |
| <i>Complete Response (CR)</i>   | Lesi target menghilang. Kelenjar limfe mengecil dengan sumbu terpendek <10 mm                                    | Lesi target menghilang   |
| <i>Partial Response (PR)</i>    | Penurunan ukuran lesi minimal 30% dari lesi awal   | Penurunan ukuran lesi minimal 50% dari lesi awal   |
| <i>Progressive Disease (PD)</i> | Peningkatan ukuran lesi minimal 20% (minimal 5 mm) dari lesi awal  | Peningkatan ukuran lesi minimal 25% dari lesi awal   |
| <i>Stable Disease (SD)</i>      | Perubahan lesi dengan penurunan < 30% atau peningkatan <20% dari lesi awal                                       | Perubahan lesi dengan penurunan < 50% atau peningkatan <25% dari lesi awal                       |

Sumber: Cancer Network. Response Evaluation Criteria and Performance Scales. June 2016. Available at:

<http://www.cancernetwork.com/cancer-management/response-evaluation-criteria-and-performance-scales>.

Cited on: Jan 20th, 2018.

### **2.3.3. Faktor Prediktor Respon Kemoterapi pada Kanker Payudara**

Terdapat dua faktor yang berpengaruh terhadap keberhasilan kemoterapi kanker payudara, yaitu faktor internal dan eksternal. Faktor internal mengacu pada tumor dan faktor biologis *host*, sementara faktor eksternal mengacu pada pengobatan. Pengobatan dapat berefek secara langsung, misal agen kemoterapi dan tidak langsung seperti pemberian antioksidan terhadap respon kemoterapi. (Yu et al, 2016)

Yu et al tahun 2008 meneliti faktor tumor yang berimplikasi pada keberhasilan kemoterapi. Faktor tumor dibagi menjadi: ukuran tumor, adanya metastasis nodul dan jauh, reseptor estrogen dan progesteron, grading histologis, faktor proliferasi dan gen apoptosis. Penelitian ini lebih lanjut menunjukkan bahwa jumlah metastasis nodul (>6), adanya mikrometastasis dan adanya ekspresi *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) berpengaruh negatif secara signifikan terhadap respon klinis dan patologis kemoterapi. Penelitian lain oleh Sjostrom menunjukkan bahwa jumlah siklus kemoterapi dan adanya gen tumor yang menginduksi resistensi obat berkorelasi terhadap respon kemoterapi. (Yu et al, 2016; Sjostrom, 2002)

## **2.4. Metabolisme dan Pengukuran Vitamin D**

### **2.4.1. Absorpsi, Metabolisme dan Fungsi Vitamin D**

Vitamin D (kalsiferol) merupakan kumpulan sterol larut lemak. Terdapat dua jenis vitamin D yang relevan secara fisiologis yaitu vitamin D<sub>2</sub> (ergokalsiferol) dan D<sub>3</sub> (kolelasiferol). Sekitar 90% dari vitamin D di tubuh

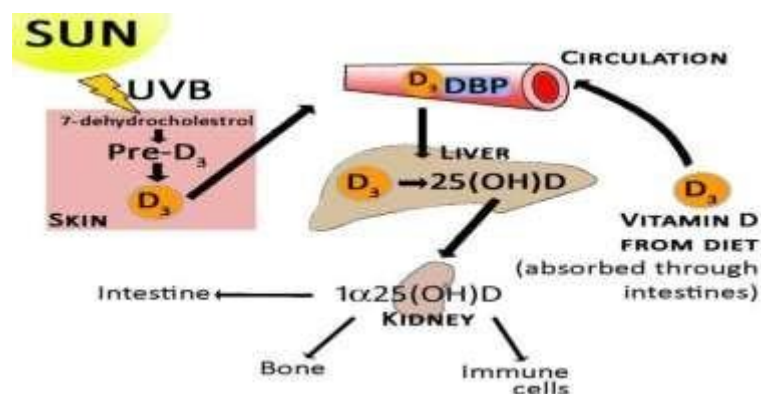
dihasilkan lewat sinar matahari. Vitamin D3 difotosintesis di kulit lewat radiasi sinar ultraviolet (UV) B pada *7-dehydrocholesterol*. Intensitas dari sinar UV B mempengaruhi jumlah vitamin D3. Pada orang yang memiliki kadar melanin tinggi atau tinggal di daerah yang jauh dari ekuator, kadar vitamin D3 yang dihasilkan lebih rendah. Vitamin D juga didapat dari diet. Vitamin D2 diproduksi dari radiasi sinar UV pada ergosterol yang ada di ragi dan tanaman. Vitamin D3 terdapat pada sebagian kecil makanan, yaitu ikan dan hati. (CDC, 2017; Bilke, 2014) Vitamin D tanpa akhiran angka mempresentasikan baik vitamin D2 maupun D3. Vitamin D2 berbeda dengan vitamin D3 dalam hal ikatan ganda antara karbon C22 dan C33 dan grup metil pada karbon C24. Perbedaan ini membuat afinitas ikatan pada protein pengikat vitamin D berkurang dan menyebabkan vitamin D3 lebih cepat menghilang dari sirkulasi. Hal ini berimplikasi pada suplementasi vitamin D3 tidak akan banyak meningkatkan

kadar vitamin dalam darah. (CDC, 2017; Bilke, 2014)

Setelah dibentuk, vitamin D terikat oleh protein pengikat vitamin D di sirkulasi dan dimetabolisme di hati menjadi *25-hydroxyvitamin D (caldiol)*. Status vitamin D dalam darah diukur dengan menilai kadar serum *25-hydroxyvitamin D (25[OH]D* atau *caldiol)* yang merupakan pro-hormon vitamin

D. Kadar serum *caldiol* berguna untuk mengukur tingkat vitamin D secara klinis, bersifat stabil dan memiliki paruh waktu 3 minggu di dalam serum manusia, dan paling akurat mewakili jumlah vitamin D di dalam tubuh. Kadar *caldiol* bervariasi antara 20-200 nmol/L (8-80 ng/mL). (Bilke, 2014; Kollias, 2016; Widyaswari et al, 2016)

Metabolisme vitamin D dilakukan oleh sitokrom P450 (CYP) oksidase fungsi-campuran. CYP27A1 dan CYP2R1 di liver masing-masing berperan untuk menghidroksilasi vitamin D<sub>3</sub> dan D<sub>2</sub> menjadi *calcidiol*. Aktivasi dari vitamin D kemudian terjadi di ginjal, dimana *25-hydroxyvitamin D* mengalami *1 $\alpha$ -hydroxylase* dan dikonversi menjadi *1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol)* oleh CYP27B1. Produksi baik di hati maupun ginjal diregulasi secara ketat. Mekanisme regulasi di liver oleh *D-25-hydroxylase* menyebabkan peningkatan *calcidiol* (gambar 2.4). Produksi *calcitriol* di ginjal dihambat oleh *parathyroid hormone* (PTH), *fibroblast growth factor 23* (FGF23), dan *1,25(OH)<sub>2</sub>D* sesuai kadar serum kalsium dan fosfor. (CDC, 2017; Bilke, 2014)



Gambar 2.4. Absorpsi dan aktivasi vitamin D. Sumber: Kollias H. 2016. Vitamin D and your genes. Available at: <https://www.precisionnutrition.com/genetics-vitamin-d>. Cited on: Jan 25th, 2018.

Mekanisme kerja vitamin D terjadi setelah aktivasi dari *calcitriol*. Metabolit aktif ini dibawa oleh *vitamin D binding protein* (DBP) menuju sel yang memiliki reseptor vitamin D (*vitamin D receptor/ VDR*). VDR berinteraksi dengan *retinoid acid X receptor* (RXR) secara heterodimer. Keseluruhan kompleks ini mengikat genom DNA spesifik *vitamin D response element* (VDRE) dan mengaktifkan transkripsi gen. (Bilke, 2014)

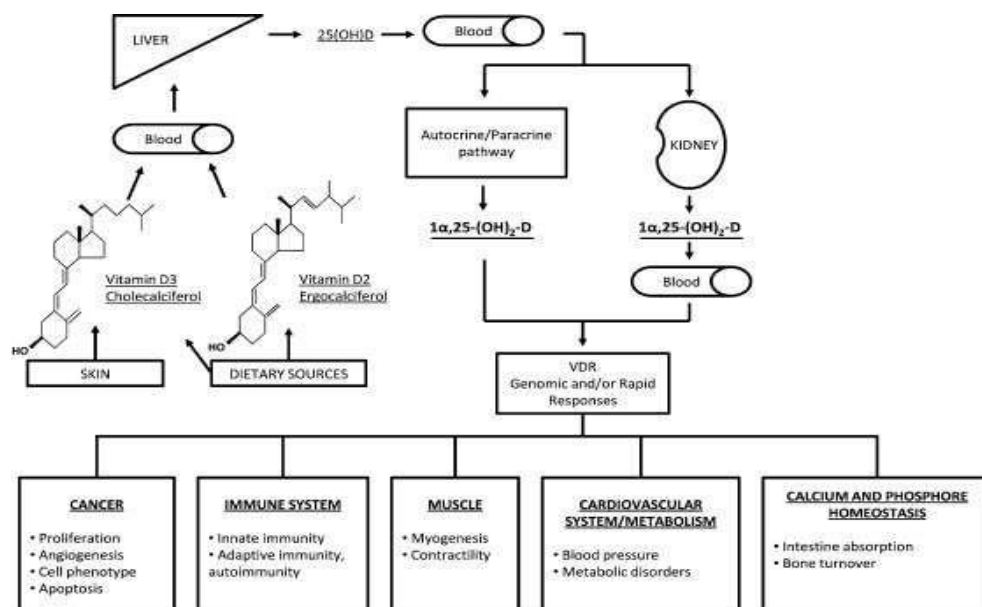
Proses inaktivasi vitamin D diatur oleh *24-hydroxylase*. CYP24A1 merupakan enzim sitokrom yang bertanggung jawab untuk proses katabolisme ini. Enzim ini terdapat pada semua sel yang memiliki ekspresi VDR. Proses hidroksilasi ini menghasilkan asam kalsitroik dan 1,25-26,23 lactone. Metabolit tersebut kemudian diangkut ke usus dan garam empedu dan diekskresikan lewat kedua jalur. Menurut Anderson et al tahun 2006, ekspresi enzim CYP24A1 banyak pada sel tumor yang lebih lanjut menyebabkan inaktivasi vitamin D dan menyebabkan defisiensi lebih lanjut. (Bilke, 2014; Anderson et al, 2006)

Vitamin D memiliki banyak aplikasi klinis. Fungsi utama vitamin D adalah mengatur keseimbangan serum kalsium dan fosfor. Keseimbangan kedua zat ini dalam rentang normal dimungkinkan dengan peningkatan kemampuan usus halus untuk menyerap mineral tersebut dari diet dengan cara meningkatkan ekspresi kanal kalsium epitel TRPV6 dan protein pengikat kalsium calbindin 9K. Ketika kadar kalsium belum tercukupi, *calcitriol* dan PTH memobilisasi kalsium dari tulang. *Calcitriol* di ginjal meningkatkan reabsorpsi kalsium pada tubulus renal distal. *Calcitriol* juga menstimulasi osteoklastogenesis dengan ikatannya di osteoblas yang selanjutnya mematurasi preosteoklas. Setelah matur, osteoklas memiliki aktivitas resorpsi tulang yang poten dan melepas kalsium dan fosfat ke sirkulasi darah. (Bilke, 2014; Battault et al, 2013)

Berbagai studi menunjukkan banyak proses seluler yang terkait dengan senyawa aktif vitamin D. Studi-studi yang dikumpulkan oleh Bilke dan Battault et al menunjukkan bahwa vitamin D berkorelasi dengan kondisi ekstraskletal seperti gangguan imunitas, diabetes, penyakit otot, kardiovaskuler dan keganasan



(gambar 2.5). Vitamin D memiliki properti yang meningkatkan efek kemotaksis dan fagositosis monosit dan makrofag. *Calcitriol* juga meningkatkan ekspresi defensin beta 2 dan *cathelicidin* yang merusak membran sel mikroba. Proliferasi sel otot rangka, diferensiasi dan miogenesis juga dimodulasi oleh *calcitriol*. Lisa tahun 2008 menyebutkan bahwa vitamin D memberikan efek positif pada fisiologi otot dengan menyeimbangkan PTH. (Bilke, 2014; Battault et al, 2013; Lisa, 2008) Studi observasional oleh Li et al menunjukkan vitamin D berperan menurunkan tekanan darah lewat intervensi sistem *renin-angiotensin* dan penurunan kadar PTH. Studi observasional lain oleh Maestro et al menyebutkan bahwa *calcitriol* dapat mengaktifkan transkripsi gen reseptor insulin. Gen ini memperkuat fungsi sel beta pankreas dan meningkatkan sensitivitas di sel target perifer. Efek lebih lanjut berupa penurunan resiko kejadian kardiovaskuler dikarenakan kadar gula darah yang terkontrol. (Li et al, 2008; Maestro et al, 2002)



Gambar 2.5. Skema dari metabolisme vitamin D dan aksi fisiologisnya. Sumber: Battault S, Whiting SJ, Peltier SL et al. Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. *Eur J Nutr* 2013; 52:429–41.

Studi eksperimental menunjukkan bahwa resiko kanker dapat diturunkan dengan aksi *calcitriol* dalam menyupresi proliferasi dan diferensiasi sel kanker. *Calcitriol* pada siklus sel normal menahan pertumbuhan dengan meningkatkan regulasi *cyclin-dependent kinase* (CDK), yaitu p21, p27 dan p53. Studi oleh Deeb et al tahun 2007 menyebutkan bahwa efek anti-tumor vitamin D termasuk apoptosis. Vitamin D meregulasi faktor apoptosis dengan cara mengurangi ekspresi protein anti-apoptosis Bcl-2 dan Bcl-XL dan meningkatkan ekspresi protein pro-apoptosis seperti BAX, BAK dan BAD. *Calcitriol* juga mempercepat pemendekan telomer dengan menghambat telomerase. Hubungan vitamin D dengan sel kanker payudara akan dibahas lebih lanjut pada subbab 2.5.(Bilke, 2014; Battault et al, 2013)

#### **2.4.2. Pengukuran dan Kadar Optimal Vitamin D**

Status vitamin D dalam darah diukur dengan menilai kadar vitamin D yang beredar di sirkulasi darah yaitu serum *25-hydroxyvitamin D* (25[OH]D atau *calcidiol*). Terdapat beberapa variasi dalam metode yang digunakan, bahkan laboratorium memiliki variasi yang berbeda dalam menggunakan metode yang sama. Metode yang dianjurkan oleh *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) dan *U.S. National Institute of Standards and Technology* (US NIST) adalah *Diasorin 25-OH-D assay* berdasarkan prinsip antibodi monoklonal 25[OH]D pada tikus yang berlabel anti-fluorescein yang terikat secara kovalen pada partikel paramagnetik. Terdapat hubungan terbalik antara jumlah vitamin D dalam sampel pasien dan jumlah *relative light unit* (RLU) yang terdeteksi oleh sistem.(CDC, 2017; CDC, 2002; Siemens, 2016)

Sampel yang diperlukan adalah darah vena sejumlah 20-150 uL. Spesimen dapat disimpan dalam vial yang rapat untuk mencegah desikasi. Serum dapat bertahan dalam suhu 2-8 °C selama 5 hari. Apabila dibekukan dalam suhu -20 °C, serum dapat bertahan 1 tahun. Prosedur pengecekan dimulai dengan memilah sampel sejumlah 20 uL ke pipet dan diinkubasi selama 15 detik. Tiga jenis reagen ( 200 uL *ancillary pack*, 50 uL *lite reagent*, dan 100 uL *solid phase reagent*) masing-masing diambil dan diinkubasi selama 4,5 menit; 5,5 menit; dan 2,75 menit pada suhu 37°C. Reagen kemudian dicampur. Fase solid dipisah dari campuran dan reagen yang tidak berikatan diaspirasi. Preparat dicuci dan dicampur dengan reagen untuk menginisiasi reaksi *chemiluminescent* yang selanjutnya ditangkap alat. (CDC, 2002; Siemens, 2016) Laboratorium Patologi Klinik RSUD Dr Soetomo Surabaya menggunakan alat *immunoanalyzer* ADVIA Centaur CP dari Siemens atau VIDAS dengan metode *immunoassay* meskipun belum digunakan untuk konsumsi pelayanan.

Sebagian besar laboratorium menggunakan satuan nanogram per mililiter (ng/mL) untuk pengukuran *calcidiol*. Laboratorium lain menggunakan sistem internasional (SI) nanomol per liter (nmol/L). Faktor konversinya adalah 1 ng/mL ≈ 2,496 nmol/L. Sebagian besar metode dapat mengukur kadar serum dalam rentang 5-100 ng/mL. Rentang vitamin D dalam darah bervariasi antara 15- 32 ng/mL. Rentang ini bervariasi berdasarkan data demografis, usia dan ketebalan kulit serta faktor diet yang dapat mempengaruhi absorpsi vitamin D baik dari sinar matahari maupun diet. *US Institute of Medicine* tahun 1997 menetapkan defisiensi

vitamin D dengan batas 11 ng/mL (27,5 nmol/L) pada anak-anak dan 20 ng/mL (30 nmol/L) pada orang dewasa. (CDC, 2017; CDC, 2002; Anderson, 2010)

#### **2.4.3. Faktor- Faktor yang Mempengaruhi Kadar Vitamin D**

Konsentrasi vitamin D dalam darah dipengaruhi oleh berbagai faktor, mulai dari absorpsi hingga metabolismenya. Sintesis vitamin D di kulit dipengaruhi oleh lama paparan sinar UV B dan faktor kutaneus. Menurut penelitian, sinar UV B mengalami pembiasan di atmosfer sehingga paparan maksimal berkaitan dengan waktu dan posisi subyek. Studi oleh Tsiaras dan Weinstock menyebutkan paparan maksimal didapatkan pada faktor pagi hari di musim panas, daerah ekuator dan daerah tanpa polusi udara. Faktor kutaneus terdiri dari jumlah melanosit yang dapat menyerap sinar UV dan ketebalan kulit. (Tsiaras, 2011; Mazahery, 2015)

Bioavailabilitas vitamin D dalam darah dipengaruhi oleh konsumsi oral baik dari diet maupun suplementasi dan kemampuan absorpsi oleh sistem gastrointestinal. Penyakit ginjal dan liver kronis mempengaruhi metabolisme vitamin D untuk menjadi metabolit aktifnya. Penyakit lain yang menjadi perhatian adalah penyakit granulomatosa seperti sarkoidosis, tuberkulosis dan granuloma akibat jamur. Kondisi tersebut menyebabkan peningkatan konversi ekstra-renal 25[OH]D menjadi 1,25[OH]D yang berakibat pada hiperkalsemia sekunder. (Tsiaras, 2011; Mazahery, 2015)

Status menopause merupakan faktor yang unik dalam penentuan kadar vitamin D. Penelitian oleh Capatina et al menyebutkan bahwa menopause tidak berhubungan langsung, namun bias seperti usia tua dan suplementasi terkait

dengan kadar vitamin D. Kadar vitamin D dalam darah yang rendah secara biologis berujung pada hiperparatiroidisme sekunder yang mengakibatkan aktivasi osteoklast dan reabsorpsi tulang. Penelitian lain oleh Friedman et al menunjukkan kontradiksi dimana subyek dengan osteopenia dan osteoporosis banyak yang memiliki kadar vitamin D normal (masing-masing 75,4% dan 70,4%). Hal ini juga dapat dikaitkan oleh bias lain seperti suplementasi dan faktor pendidikan dan tempat tinggal subyek penelitian. Inhibitor aromatase sebagai terapi hormon pada pasien kanker payudara memiliki implikasi pada *bone mineral density* (BMS). Kondisi ini secara teori berimbas pada defisiensi vitamin D walaupun penelitian oleh Friedman et al menemukan bahwa terapi hormonal tidak bermakna secara signifikan terhadap defisiensi vitamin D. (Capatina et al, 2014; Friedman et al, 2012)

Kemoterapi kanker payudara sendiri tidak berpengaruh terhadap kadar vitamin D. Penelitian oleh Anderson menyebutkan pasien yang menjalani kemoterapi tanpa tambahan suplementasi vitamin D tidak mengalami perubahan kadar vitamin D yang signifikan setelah kemoterapi. (Jacobs et al, 2016)

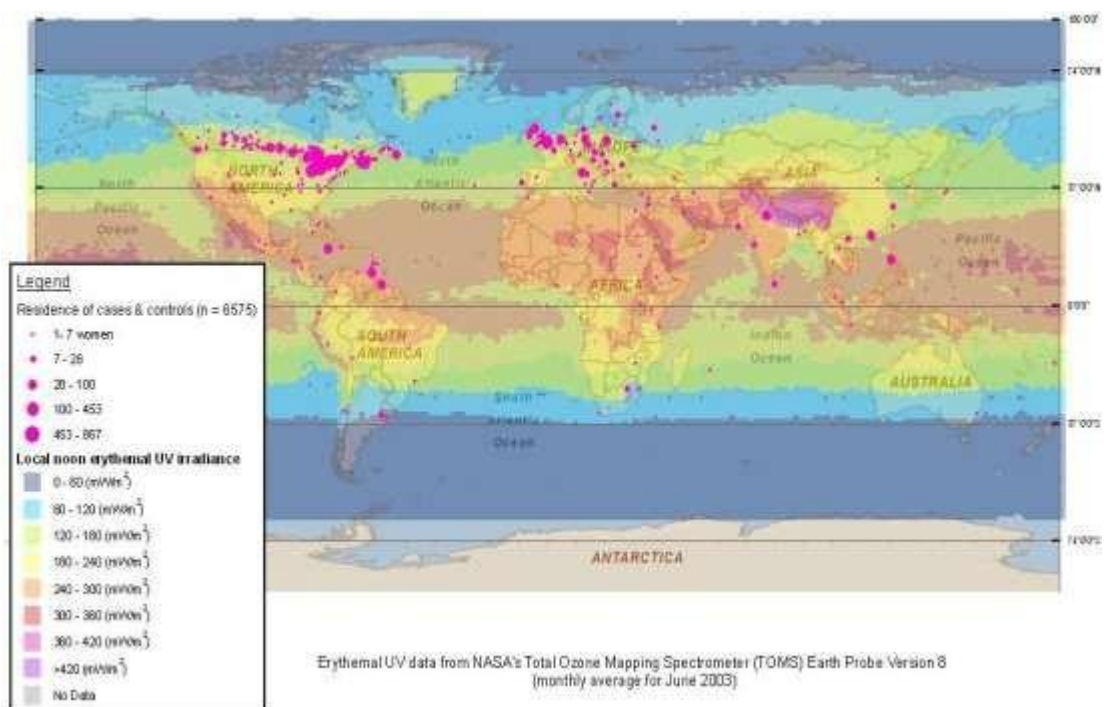
## **2.5. Vitamin D dan Kanker Payudara**

### **2.5.1. Paparan Vitamin D dan Kejadian Kanker Payudara**

Vitamin D memiliki korelasi dengan kejadian kanker payudara karena vitamin D juga bekerja pada sel kanker payudara. Penelitian oleh Buras et al menunjukkan adanya reseptor vitamin D (VDR) pada dinding sel kanker. Dinding sel yang memiliki kadar VDR yang cukup menunjukkan inhibisi dari proliferasi

sel tumor. Kesimpulan yang menarik dari penelitian itu adalah semakin tinggi kadar VDR, maka semakin rendah resiko kanker payudara.(Buras et al, 1994)

Kadar vitamin D dalam darah dipengaruhi oleh paparannya, baik sinar matahari maupun diet. Beberapa studi menyebutkan resiko kanker payudara meningkat pada pasien di negara yang jauh dari ekuator. Posisi demografis ini dikaitkan dengan besarnya paparan sinar UV B. Beberapa penelitian kohort dan meta-analisis yang dikutip oleh Anderson mengaitkan paparan sinar UV B, ketinggian tempat tinggal dan waktu yang dihabiskan di luar rumah dengan kejadian kanker payudara. Hal yang menarik dari penelitian tersebut adalah resiko lebih tinggi terkena kanker pada pasien dengan paparan radiasi UV B yang lebih rendah (gambar 2.6).(Anderson, 2010)



Gambar 2.6. Peta radiasi eritemal UV ( $\text{mW}/\text{M}^2$ ) global dan lokasi dimana populasi pasien kanker payudara tinggal selama usia mudanya. Sumber: Anderson

LN. Vitamin D and Breast Cancer Risk. 2010. Thesis for Doctor of Philosophy degree. University of Toronto. pp 1-189.

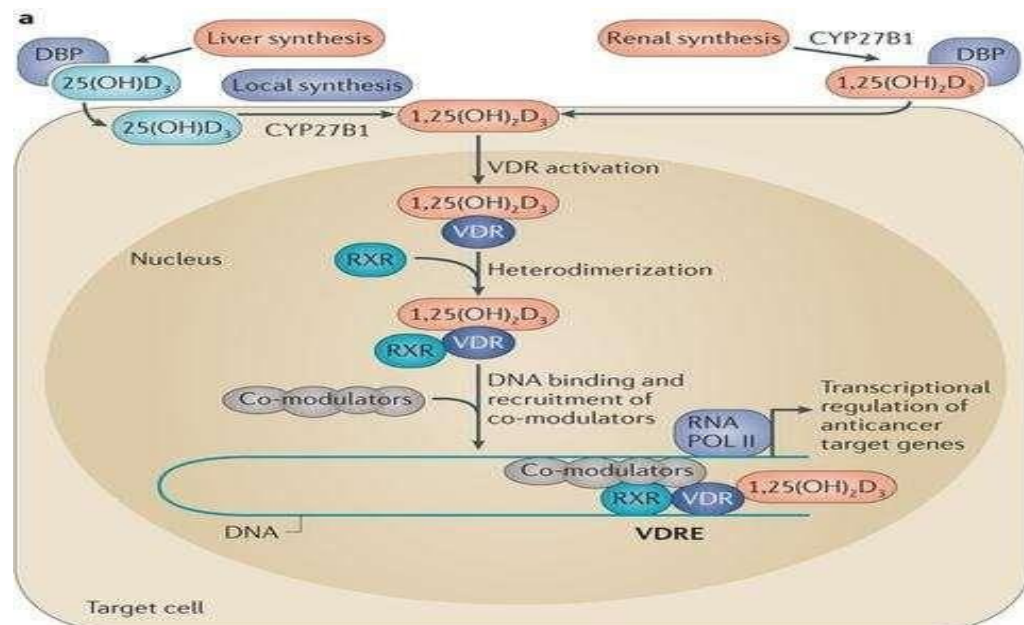
Penelitian oleh Anderson menyebutkan bahwa suplementasi vitamin D berpengaruh dalam kejadian kanker payudara. Diet pasien tanpa suplementasi sendiri disebut tidak mengurangi kejadian kanker. Namun, suplementasi vitamin D >400 IU/ hari disebut dapat mengurangi resiko kanker payudara. Hal ini mungkin disebabkan makanan yang mengandung vitamin D atau kalsium memiliki komponen lain yang dapat mengurangi efektivitas vitamin D.(Anderson, 2010; Jacobs et al, 2016)

Studi lain oleh Jacobs et al menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang rendah dalam darah meningkatkan resiko kejadian kanker payudara. Kadar di bawah 20 ng/mL meningkatkan resiko kejadian dan kadar di bawah 25 ng/mL menurunkan *overall survival* (OS) dan *disease free survival* (DFS).(Jacobs et al, 2016; Murray et al, 2017)

### **2.5.2. Vitamin D dan Pengobatan Kanker Payudara**

Efek antitumor dari metabolit aktif vitamin D terdapat pada ikatan VDRE pada gen target yang berfungsi sebagai regulator transkripsi gen. Ikatan ini menyebabkan pengikatan ko-aktivator dan ko-represor, yang selanjutnya berperan pada aksi antikanker yang dimediasi *calcitriol* (gambar 2.7). Efek ini antara lain adalah inhibisi dari proliferasi sel kanker dan induksi dari diferensiasi dan apoptosis sel. Induksi dari apoptosis disebabkan oleh penghambatan aktivitas telomerase. Studi pada tikus yang sel kelenjar susunya tidak memiliki VDR menunjukkan hambatan apoptosis. Kunci dari apoptosis juga diaktifkan lewat supresi gen anti-apoptosis seperti *B-cell Lymphoma 2* (BC12) dan *BC12- Associated X Protein* (BAX).(CDC, 2017; Feldman et al, 2014)

Efek lain dari *calcitriol* adalah menghambat migrasi sel tumor. Migrasi merupakan faktor penting dalam invasi dan metastasis. Regulasi dari ekspresi E-cadherin, suatu gen supresi tumor dan inhibisi dari ekspresi gen *matrix metalloproteinase 9* (MMP9) yang berperan dalam angiogenesis terjadi setelah pengobatan dengan *calcitriol* dan metabolit analognya, inokalsitol. Hal yang menarik adalah tingkat inhibisi dari proliferasi dan migrasi tidak hanya berkaitan dengan kadar vitamin D dan banyaknya reseptor vitamin D. Subtipe dari sel juga menentukan level dari inhibisi. Sel yang memiliki reseptor ER lebih sensitif terhadap inhibisi sel kanker dibandingkan dengan sel yang bersubtype *triple negative*. Studi oleh Santos-Martinez et al menunjukkan *calcitriol* dapat merangsang ekspresi gen. Gen ini merupakan promotor transkripsi yang menginduksi reseptor estrogen. (Murray et al, 2017; Feldman et al, 2014; Santos-Martinez et al, 2014)



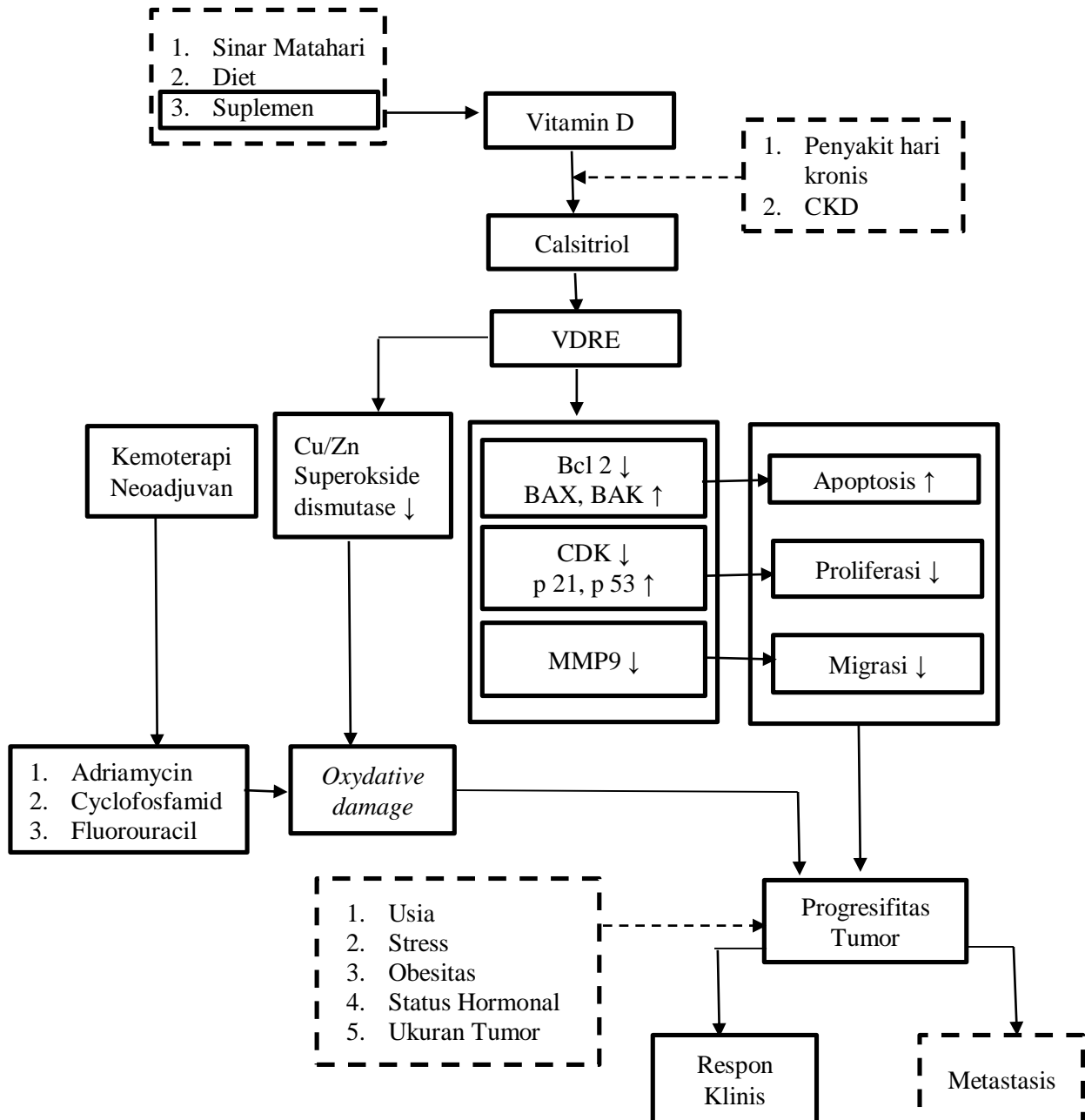
Gambar 2.7. Mekanisme kerja *calcitriol* pada sel target tumor. Sumber: Feldman D, Krishan AV, Swami S et al. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Cancer* 2014; 14: 342-57.



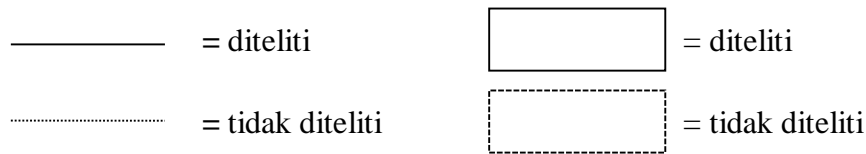
Selain terlibat dalam mekanisme anti-proliferasi dan migrasi, vitamin D juga meningkatkan efek agen kemoterapi. Beberapa penelitian menyebutkan *calcitriol* meningkatkan sensitivitas sel kanker payudara terhadap agen yang merusak DNA golongan antrasiklin yaitu doksorubisin lewat inhibisi dari ekspresi dan aktivitas enzim sitoplasmik antioksidan Cu/Zn superoxide dismutase. Penelitian *in vitro* menyebutkan *calcitriol* meningkatkan sitotoksitas lini sel kanker payudara *Michigan Cancer Foundation 7* (MCF7) lewat supresi level protein Bcl2. Efek ini secara langsung meningkatkan kerusakan osidatif akibat doksorubisin. *Calcitriol* juga meningkatkan sensitivitas sel terhadap fluorourasil lewat reseptor peka kalsium. (Ravi et al, 1999; Wang et al, 2000; Capatina et al, 2013)

**BAB III**  
**KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN**

**3.1. Kerangka Konseptual**



### Keterangan Kerangka Konseptual



### Singkatan

### Kepanjangan

|      |                                   |
|------|-----------------------------------|
| BAX  | <i>BCL2- Associated X Protein</i> |
| BCL2 | <i>B-cell Lymphoma 2</i>          |
| CDK  | <i>Cyclin-Dependent Kinase</i>    |
| CKD  | <i>Chronic Kidney Disease</i>     |
| Cu   | <i>Cuprum</i>                     |
| MMP9 | <i>Matrix Metallopeptidase 9</i>  |
| VDRE | <i>Vitamin D Response Element</i> |
| Zn   | <i>Zinc</i>                       |

### Penjelasan Kerangka Konseptual

Vitamin D diabsorpsi dari sinar matahari dan diet. Setelah absorpsinya, vitamin D dimetabolisme di liver dan ginjal menjadi metabolit aktifnya, *calcitriol*. *Calcitriol* kemudian berikatan dengan reseptor vitamin D pada sel kanker. Ikatan ini yang selanjutnya membentuk VDRE.

VDRE selanjutnya mengaktifkan transkripsi gen sesuai sel target. Transkripsi gen pada sel kanker memiliki beberapa efek yaitu: meningkatkan regulasi BAX, BAK dan menurunkan Bcl2 yang berujung pada peningkatan apoptosis sel, meningkatkan regulasi gen supresor p21, p53 dan menurunkan CDK yang berujung pada penurunan proliferasi, serta menurunkan regulasi MMP9 yang

berakibat pada penurunan migrasi sel tumor. VDRE juga menurunkan regulasi *superoxide dismutase* yang menyebabkan peningkatan kerusakan oksidatif akibat agen kemoterapi.

Efek ini berujung pada penurunan progresifitas tumor yaitu respon klinis dan metastasis. Perlu diketahui, selain efek dari agen kemoterapi, progresifitas tumor juga dipengaruhi oleh faktor lain seperti usia, stres, obesitas, status hormonal, dan ukuran tumor yang bekerja lewat jalur yang berbeda dari jalur di atas.

### **3.2. Hipotesis Penelitian**

Terdapat hubungan antara kadar vitamin D dalam darah dan respon klinis pada pasien wanita pasca menopause dengan kanker payudara lanjut lokal yang menjalani kemoterapi neoadjuvan.

## **BAB IV**

### **METODE PENELITIAN**

#### **4.1. Jenis dan Rancangan Penelitian**

Jenis penelitian ini adalah uji asosiatif menggunakan desain penelitian analitik observasional bersifat cohort (longitudinal prospektif), mengasosiasikan kadar vitamin D dalam darah dengan respon klinis kemoterapi neoadjuvan pasien dengan *locally advanced breast cancer*.

#### **4.2. Populasi Penelitian**

Populasi penelitian adalah pasien wanita dengan *locally advanced breast cancer* yang menjalani kemoterapi neoadjuvan lini pertama CAF di RSUD Dr Soetomo Surabaya dari bulan Oktober 2018 hingga Februari 2019.

#### **4.3. Sampel Penelitian**

Sampel penelitian adalah semua pasien wanita dengan *locally advanced breast cancer* yang menjalani kemoterapi neoadjuvan lini pertama CAF di RSUD Dr Soetomo Surabaya dari bulan Oktober 2018 hingga Februari 2019 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

##### **4.3.1. Besar Sampel**

Besar sampel ditentukan menurut perhitungan rumus berdasarkan data proporsi karena populasi tidak diketahui, untuk rumus penelitian kohort sebagai berikut

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)} \right\}^2}{(P_1 - P_2)^2}$$


---

$$n = 14,8865 \approx 15$$

$n$  = besar sampel minimum

$Z_{1-\alpha/2}$  = Nilai distribusi normal baku tabel Z dengan nilai 1,64 pada tingkat kesalahan 10%

$Z_{1-\beta}$  = Nilai distribusi normal baku tabel Z dengan nilai 0,84 pada tingkat kesalahan 20%

$P1$  = proporsi penderita kanker payudara dengan kadar vitamin D di bawah normal (didapat dari kepustakaan) (Anderson, 2010)

$P2 = 1 - P1$  ; proporsi penderita kanker payudara yang tidak mengalami defisiensi vitamin D

Besar sampel ini adalah untuk 1 kelompok, sehingga besar sampel total untuk 2 kelompok adalah 30.

#### 4.3.2. Pengambilan Sampel

Sampel diambil secara *consecutive sampling* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi dari bulan Oktober 2018 hingga Februari 2018.

#### **4.4. Kriteria Penelitian**

##### **4.4.1. Kriteria Inklusi**

1. Penderita wanita dengan LABC yang mendapatkan kemoterapi neoadjuvan lini pertama CAF/CEF.
2. Penderita wanita pasca menopause.
3. Setuju mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*.

##### **4.4.2. Kriteria Eksklusi**

1. Penderita dengan gagal ginjal.
2. Penderita dengan penyakit hati kronis.
3. Penderita dengan kanker payudara residif.
4. Penderita dengan kondisi umum lemah; digambarkan dalam status performa dengan skala pengukuran nilai *Karnofsky*  $\leq 70\%$ .
5. Penderita pernah mendapatkan kemoterapi / radioterapi sebelumnya.

#### **4.5. Variabel Penelitian**

Variabel yang diteliti pada penelitian ini adalah:

1. Kadar Vitamin D dalam darah sebagai variabel bebas/ independen.
2. Respon klinis kemoterapi sebagai variabel tergantung/ dependen.
3. Variabel perancu berupa:
  - a. Histopatologis tumor
  - b. Subtipe tumor
  - c. Ukuran tumor payudara sebelum kemoterapi
  - d. Stadium tumor

- e. Jumlah siklus

#### 4.6. Definisi Operasional

##### 1. Kadar Vitamin D darah

Hasil pemeriksaan kadar vitamin D dalam darah dengan satuan ng/mL. Kadar akan dibagi menjadi empat kategori sebagai berikut: defisiensi dengan kadar di bawah 20 ng/mL, insufisiensi dengan rentang 21-29 ng/mL, normal dengan rentang 30-54 ng/mL dan tinggi dengan kadar di atas 55 ng/mL (CDC, 2002; Feldman et al, 2014). Metode pengukuran adalah *antibody competitive immunoassay* dengan menggunakan reagen ADVIA Centaur VitD ReadyPack dengan alat *immunoanalyzer* ADVIA Centaur CP dari Siemens, dikalibrasi setiap 28 hari. Skala pengukuran adalah ordinal.

##### 2. *Locally Advanced Breast Cancer*

Kanker Payudara dengan stadium IIIA, IIIB, dan IIIC menurut stadium TNM *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Ukuran tumor dihitung menggunakan jangka sorong.

##### 3. Menopause

Berhentinya siklus menstruasi yang ditandai dengan 1 tahun tanpa mens menurut *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) (Holick, 2009). Menstruasi memenuhi kriteria klinis (usia, 1 tahun tanpa mens, gejala menopause) dan/atau kriteria laboratoris (FSH >35 u/mL, estrogen <20 pg/mL).

##### 4. Kemoterapi Neoadjuvan

Modalitas terapi kanker yang diberikan sebelum terapi pembedahan. Agen yang diberikan berupa lini pertama dan pertama kali diberikan; dengan regimen kombinasi CAF dengan dosis *cyclophosphamid* 500 mg/m<sup>2</sup> i.v, *doxorubicin* 50 mg/m<sup>2</sup> i.v, 5FU 500 mg/m<sup>2</sup> selama 3 siklus dengan rentang tiap siklus 21 hari



#### 5. Respon klinis kemoterapi

Evaluasi dari perubahan ukuran tumor yang diukur secara objektif lewat pemeriksaan fisik, dibagi menjadi empat kategori yaitu: *progressive disease*, *stable disease*, *partial response*, dan *complete response*. Ukuran tumor dihitung menggunakan jangka sorong (gambar 4.1) sesuai kriteria RECIST 1.1. Skala nilai adalah ordinal.

#### 6. Gagal Ginjal Kronis

Diagnosis Penyakit Ginjal Kronis berdasarkan *National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (NKF-KDOQI) 2002 (Johnson et al, 2004) yaitu:

- a. Kerusakan ginjal yang terjadi  $\geq 3$  bulan, berupa kelainan struktural atau fungsional, dengan atau tanpa penurunan laju filtrasi glomerulus (LFG), dengan manifestasi kelainan patologis, terdapat tanda kelainan ginjal, termasuk kelainan dalam komposisi darah atau urin, atau kelainan dalam tes pencitraan (imaging tests);
- b. LFG  $<60$  ml/menit/1,73 m<sup>2</sup> selama  $\geq 3$  bulan, dengan atau tanpa kerusakan ginjal.

#### 7. Penyakit Hati Kronis

Penyakit hati kronis didefinisikan sebagai kumpulan gejala klinis yang disebabkan oleh dekompensasi hati selama 6 bulan setelah gagal hati akut. Adapun gagal hati akut didefinisikan sebagai adanya gambaran koagulopati (*International Normalized Ratio*  $\geq 1,5$ ), ensefalopati tanpa ada tanda-tanda sirosis sebelumnya. (Lee et al, 2011)

#### 8. Kanker Payudara Residif

Pasien dengan kanker payudara yang penyakitnya muncul kembali setelah periode *disease free interval* atau stagingnya meningkat (*progressive disease*). (Ardiansyah, 2015)

#### 9. Histopatologi tumor

Histopatologi dibagi menjadi 2 varian yaitu *non-invasive* dan *invasive carcinoma*. Varian *invasive carcinoma* terdiri dari 5 tipe yaitu *ductal*, *lobular*, *tubular*, *medullary*, *mucinous*.

(Ardiansyah, 2015)

#### 10. Subtipe tumor

Subtipe tumor dibagi menjadi 5 berdasarkan immunohistokimia yaitu Luminal A, Luminal B (Her-2 negatif), Luminal B (Her-2 positif), Her-2 *overexpression* dan *basal like*

(Ardiansyah, 2015)

#### 11. Ukuran tumor payudara sebelum kemoterapi

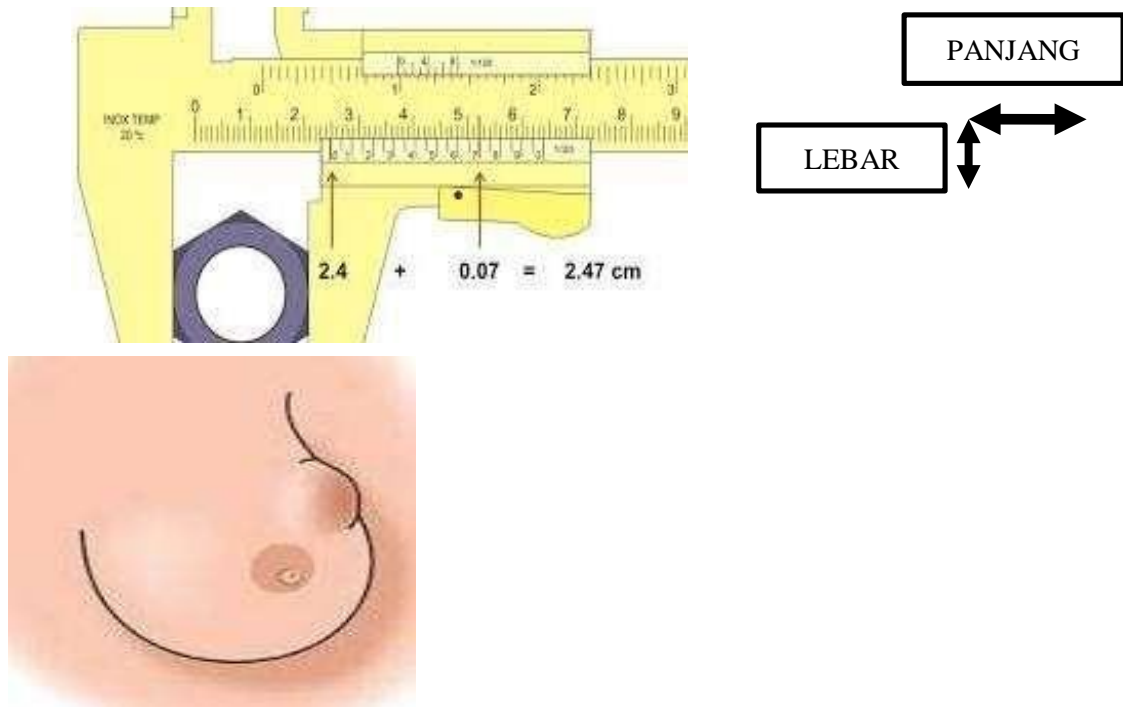
Ukuran tumor diukur dengan jangka sorong sebelum kemoterapi dilakukan oleh jaga II onkologi/ chief Poli Onkologi Satu Atap dan divalidasi oleh Dokter Penanggung Jawab Pasien.

#### 12. Stadium tumor

LABC terbagi menjadi 3 yaitu stadium IIIA, IIIB, dan IIIC. (Garg, 2015)

#### 13. Jumlah siklus kemoterapi

Jumlah siklus menurut NCCN dibagi menjadi 2 pilihan siklus dalam kemoterapi yaitu 3 siklus dan 6 siklus.



Gambar 4.1. Cara mengukur ukuran tumor. Kriteria RECIST 1.1 menggunakan ukuran unidimensional terpanjang.

## 4.7. Prosedur Penelitian

### 4.7.1. Pengumpulan Data

Pasien wanita dengan LABC yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi penelitian diberikan penjelasan mengenai tujuan dan manfaat pemeriksaan, serta diminta persetujuan untuk ikut dalam penelitian dengan menandatangani *informed to consent* dan *informed consent*. Selanjutnya data umum subyek seperti nama, umur, jenis kelamin, alamat dan nomor telepon dicatat. Data lain dicatat sesuai formulir pengumpulan data.

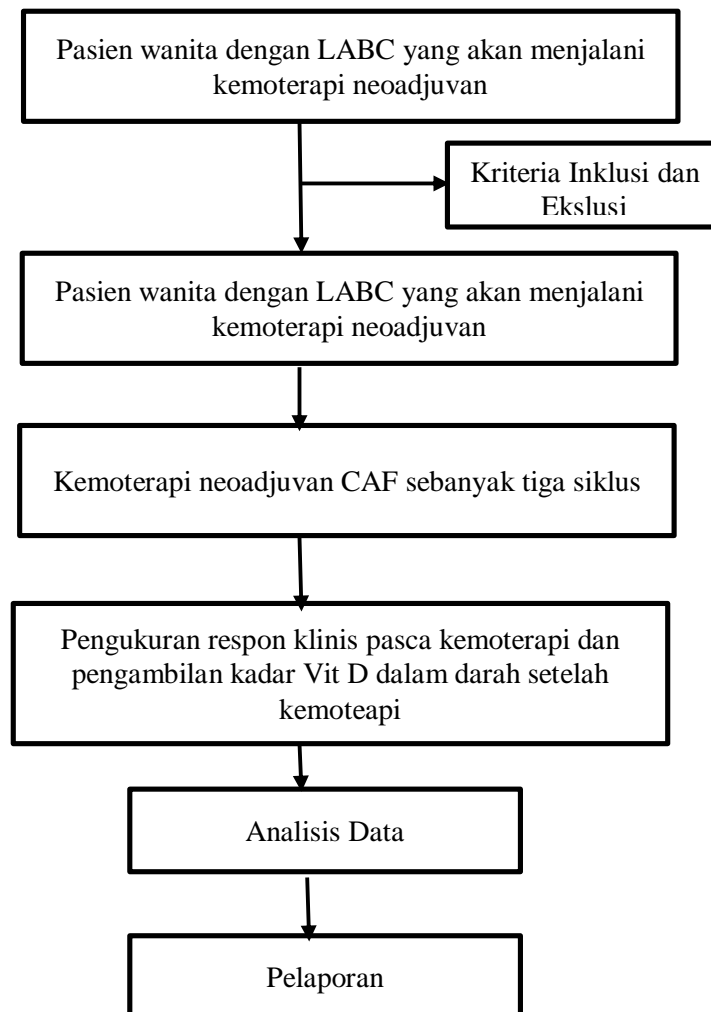
Subyek penelitian kemudian menjalani pemeriksaan kadar vitamin D dalam darah 1 hari sebelum menjalani kemoterapi neodajuan. Subyek akan

menjalani kemoterapi sesuai prosedur pemberian regimen CAF. Siklus pemberian CAF diulangi tiap 3 minggu hingga mencapai siklus ketiga. Penentuan dosis CAF berdasarkan indeks massa tubuh (IMT), dengan dosis siklofosfamid  $500 \text{ mg/m}^2$  i.v, doksorubisin  $50 \text{ mg/m}^2$  i.v, 5FU  $500 \text{ mg/m}^2$ . Selanjutnya akan dilakukan pengukuran kadar vitamin D dalam darah dan respon klinis pasien setelah menjalani kemoterapi ketiga.

#### **4.7.2. Analisis Data**

Pengelolaan data dilakukan menggunakan program SPSS 23.0. Data disajikan dalam bentuk tabel distribusi frekuensi dan tabulasi silang. Data dari variabel independen dan dependen berupa data nominal akan diuji menggunakan *chi-square test*, uji regresi logistik dan *McNemar test*.

#### 4.8. Kerangka Operasional



Gambar 4.2. Kerangka Operasional Penelitian

#### 4.9. Lokasi, Waktu dan Jadwal Penelitian

##### 4.9.1. Lokasi Penelitian

- a. Ruang Pusat Pengembangan dan Layanan Kanker RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
- b. Laboratorium Patologi Klinik Gedung *Diagnostic Centre* RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

#### 4.9.2. Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan selama tujuh bulan mulai bulan September 2018 hingga Februari 2019.

Tabel 4.1. Rencana Jadwal Penelitian

| Kegiatan                  | Sept<br>2018 | Okt<br>2018 | Nov<br>2018 | Des<br>2018 | Jan<br>2019 | Feb<br>2019 | Mar<br>2019 |
|---------------------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Penyusunan<br>Proposal    |              |             |             |             |             |             |             |
| Pengurusan<br>Laik Etik   |              |             |             |             |             |             |             |
| Pelaksanaan<br>Penelitian |              |             |             |             |             |             |             |
| Analisa Data              |              |             |             |             |             |             |             |
| Penyusunan<br>Karya Akhir |              |             |             |             |             |             |             |

## **BAB V**

### **HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA**

#### **5.1. Subyek Penelitian**

Subyek dilakukan pada 30 subjek wanita pasca menopause dengan LABC yang menjalani kemoterapi neoadjuvan CAF selama 3 siklus dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi di Ruang Pusat Pengembangan dan Layanan Kanker RSUD Dr. Soetomo Surabaya dalam kurun waktu Oktober 2018 sampai dengan Februari 2019. Data yang diperoleh meliputi jenis kelamin, usia, pekerjaan, status menopause, staging keganasan, stadium keganasan, jenis patologi, subtype tumor, ukuran tumor pre dan post kemoterapi serta kadar vitamin D pre dan post kemoterapi.

#### **5.2. Karakteristik Subyek Penelitian**

##### **5.2.1. Data Demografis**

Subyek penelitian merupakan data homogen wanita (100%) dengan status sudah menopause (100%). Status menopause diambil berdasarkan anamnesis dimana pasien sudah tidak mens minimal selama 1 tahun. Usia termuda adalah 35 tahun dan yang tertua adalah 69 tahun. Usia sampel jika dirata-rata adalah 51,1 tahun. Data pekerjaan menunjukkan empat pekerjaan sampel dengan pekerjaan terbanyak adalah pedagang sebanyak 9 pasien (30%). Data pekerjaan ditampilkan karena peneliti ingin melihat hubungan antara paparan sinar matahari terhadap kadar vitamin D. (tabel 5.1)

Tabel 5.1. Frekuensi karakteristik demografis subyek penelitian

| No | Kategori      | Uraian           | Jumlah     |
|----|---------------|------------------|------------|
| 1  | Jenis Kelamin | Laki-laki        | 0 (0 %)    |
|    |               | Perempuan        | 30 (100 %) |
| 2  | Usia (tahun)  | 35-45            | 10 (33,3%) |
|    |               | 46-55            | 8 (26,7%)  |
|    |               | 56-65            | 10 (33,3%) |
|    |               | >65              | 2 (6,7%)   |
| 3  | Pekerjaan     | Ibu Rumah Tangga | 7 (23,3%)  |
|    |               | Guru             | 6 (20%)    |
|    |               | Pedagang         | 9 (30%)    |
|    |               | Petani           | 8 (26,7%)  |

### 5.2.2. Data Klinis

Data hasil patologi pasien yang didapat dari biopsi terbuka menunjukkan 29 sampel dengan gambaran *ductal carcinoma* (96,7%) dan 1 pasien saja dengan *lobular carcinoma* (3,3%). (tabel 5.2) Gambaran ini sesuai dengan penelitian epidemiologis di Asia dimana histopatologi *ductal carcinoma* menjadi insiden tersering. (Leong et al, 2010; Si et al, 2013) Data stadium menunjukkan stadium cIIIB (T4 dengan N0/N1/N2 secara klinis) paling banyak didapat dengan 23 sampel (76,7%). Subtipe tumor terbanyak adalah luminal A (immunohistokimia ER dan/atau PgR positif, dengan her-2 negatif dan ki-67 rendah) dengan jumlah 10 (33,3%).



Tabel 5.2. Frekuensi karakteristik klinis subyek penelitian

| No | Kategori      | Uraian                         | Jumlah     |
|----|---------------|--------------------------------|------------|
| 1  | Patologi      | <i>Ductal carcinoma</i>        | 29 (96,7%) |
|    |               | <i>Lobular carcinoma</i>       | 1 (3,3%)   |
| 2  | Stadium       | IIIA                           | 4 (13,3%)  |
|    |               | IIIB                           | 23 (76,7%) |
|    |               | IIIC                           | 3 (10%)    |
| 3  | Subtipe tumor | <i>Basal like</i>              | 3 (10%)    |
|    |               | <i>Erb-B2 overexpression</i>   | 5 (16,7%)  |
|    |               | Luminal A                      | 10 (33,3%) |
|    |               | Luminal B-like (HER-2 negatif) | 6 (20%)    |
|    |               | Luminal B-like (HER-2 positif) | 6 (20%)    |

Ukuran tumor yang menjadi acuan pengukuran respon klinis dalam penelitian ini memiliki angka minimal 2,5 cm dan ukuran maksimal 18,3 cm sebelum kemoterapi dengan ukuran rerata 10,48 cm. Ukuran tumor pasca kemoterapi memiliki angka minimal 2 cm dan maksimal 18,3 cm dengan ukuran rerata 8,09 cm. (tabel 5.3) Ukuran tumor diukur dengan jangka sorong dan diukur oleh jaga 2 onkologi yang stase sesuai waktu penelitian untuk mengurangi bias.

Tabel 5.3. Ukuran unidimensional tumor payudara subyek penelitian

|                               | Minimal (cm) | Maksimal (cm) | Mean (cm) | Standar deviasi |
|-------------------------------|--------------|---------------|-----------|-----------------|
| Ukuran tumor pre kemoterapi   | 2,5          | 18,3          | 10,48     | $\pm 3,98$      |
| Ukuran tumor pasca kemoterapi | 2,0          | 18,3          | 8,09      | $\pm 4,1$       |

### 5.3. Analisa Hasil

#### 5.3.1. Rerata Kadar Vitamin D

Deskripsi variabel independen yaitu kadar vitamin D menunjukkan bahwa tidak ada subyek yang memiliki kadar vitamin D darah normal (30-54 ng/mL) maupun tinggi (>55 ng/mL). (tabel 5.4) Hal ini sesuai dengan beberapa penelitian demografis. Penelitian Setiati pada wanita Indonesia pasca menopause di lembaga panti jompo menunjukkan tingkat defisiensi dan insufisiensi vitamin D mencapai 34%. (Setiati, 2008) Penelitian demografis di Asia Tenggara menunjukkan bahwa di Indonesia, populasi wanita dengan insufisiensi mencapai 45,4 % di perkotaan dan 66,9% di area pedesaan. Penelitian ini lebih lanjut menuliskan bahwa kadar vitamin D yang normal adalah 48,9% di perkotaan dan 49,5% di pedesaan dengan kadar vitamin D yang tinggi hanya mencapai 5,7% populasi di perkotaan dan 3,3% populasi di pedesaan. (Poh et al, 2016)

Tabel 5.4. Kadar vitamin D subyek penelitian

|                                     | Minimal<br>(ng/mL) | Maksimal<br>(ng/mL) | Mean<br>(ng/mL) | Standar deviasi |
|-------------------------------------|--------------------|---------------------|-----------------|-----------------|
| Kadar vitamin D<br>pre kemoterapi   | 5,76               | 23,48               | 17,64           | ±4,77           |
| Kadar vitamin D<br>pasca kemoterapi | 4,2                | 21,5                | 14,37           | ±5,07           |

### 5.3.2. Kategori Kadar Vitamin D Pre dan Pasca Kemoterapi

Data penelitian menunjukkan bahwa 56,7% sampel memiliki kadar vitamin D yang rendah, dimana kadar vitamin D pasien pasca kemoterapi semakin menurun dan 80% subyek mengalami defisiensi vitamin D.(tabel 5.5) Perbedaan ini akan diuji lebih lanjut pada subbab analisa hasil.

Tabel 5.5. Karakteristik kadar vitamin D pre dan pasca kemoterapi

|                            | Kategori                   | Frekuensi (%) |
|----------------------------|----------------------------|---------------|
| Vitamin D pre kemoterapi   | defisiensi (<20 ng/mL)     | 17 (56,7%)    |
|                            | insufisiensi (21-29 ng/mL) | 13 (43,3%)    |
|                            | normal (30-54 ng/mL)       | 0 (0%)        |
|                            | tinggi (>55 ng/mL)         | 0 (0%)        |
| Vitamin D pasca kemoterapi | defisiensi (<20 ng/mL)     | 24 (80%)      |
|                            | insufisiensi (21-29 ng/mL) | 6 (20%)       |
|                            | normal (30-54 ng/mL)       | 0 (0%)        |
|                            | tinggi (>55 ng/mL)         | 0 (0%)        |

### 5.3.3. Respon Klinis Kemoterapi

Hasil pemeriksaan respon klinis pasca kemoterapi pada penelitian ini menunjukkan 1(3,3%) subyek dengan respon *progressive disease*, 17(56,7%) subyek dengan respon *stable disease*, dan 12(40%) subyek dengan *partial response*. Respon klinis ini kemudian dikategorikan lebih lanjut menjadi respon klinis negatif (*progressive disease* dan *stable disease*) dan respon klinis positif (*partial response* dan *complete response*). (tabel 5.6) Hasil ini sesuai dengan penelitian Audrina dkk dimana 52% pasien yang menjalani kemoterapi neoadjuvan mengalami respon *stable disease*.

Tabel 5.6. Frekuensi respon klinis pasca kemoterapi

|                       | Kategori                   | Frekuensi (%) |
|-----------------------|----------------------------|---------------|
| Respon Klinis negatif | <i>Progressive disease</i> | 1 (3,3%)      |
|                       | <i>Stable disease</i>      | 17 (56,7%)    |
| Respon Klinis Positif | <i>Partial response</i>    | 12 (40%)      |
|                       | <i>Complete response</i>   | 0 (0%)        |

### 5.3.4. Hubungan antara Subtipe Tumor dan Respon Klinis Kemoterapi

Beberapa variabel perancu perlu diuji sebelum mencari hubungan antara kadar vitamin D dan respon klinis kemoterapi. Faktor intrinsik tumor berupa histopatologi dan subtipe tumor merupakan variabel perancu yang berperan pada prediksi keberhasilan kemoterapi. Histopatologi tumor tidak diuji pada penelitian ini karena data sudah homogen dimana 29(96,7%) subyek memiliki patologi *invasive ductal carcinoma*. Jumlah subyek yang berespon negatif pada kelompok *basal like* sebanyak 1(33,3%) orang, *erb-B2 overexpression* sebanyak 4(80%)

orang, luminal A sebanyak 6(60%) orang, luminal B-like (HER-2 negatif) 3(50%) orang, dan luminal B-like (HER-2 positif) sebanyak 4 (66,6%) orang. Uji hubungan subtipe tumor dan respon klinis kemoterapi dengan *chi square linear-by-linear association* tidak menunjukkan adanya hubungan yang bermakna dengan  $p$  0,812 ( $p < 0,05$  CI 95%).(tabel 5.7) Hal ini bertentangan dengan *guideline* yang menunjukkan bahwa subtipe tumor merupakan faktor prediktor dari respon kemoterapi. Fenomena ini mungkin disebabkan oleh subtipe tumor sebagian besar didominasi oleh luminal yang memiliki respon kurang baik terhadap kemoterapi.(Yu et al, 2016)

Tabel 5.7. Hubungan antara subtipe tumor dan respon klinis kemoterapi

| Subtipe                        | Respon klinis |              | Total        | $p$   |
|--------------------------------|---------------|--------------|--------------|-------|
|                                | Negatif       | Positif      |              |       |
| <i>Basal like</i>              | 1<br>(33,3%)  | 2<br>(66,7%) | 3<br>(100%)  |       |
| <i>Erb-B2 overexpression</i>   | 4<br>(80,0%)  | 1<br>(20,0%) | 5<br>(100%)  | 0,812 |
| Luminal A                      | 6<br>(60,0%)  | 4<br>(40,0%) | 10<br>(100%) |       |
| Luminal B-like (HER-2 negatif) | 3<br>(50,0%)  | 3<br>(50,0%) | 6<br>(100%)  |       |
| Luminal B-like (HER-2 positif) | 4<br>(66,6%)  | 2<br>(33,3%) | 6<br>(100%)  |       |
| Total                          | 18            | 12           | 30           |       |

### 5.3.5. Hubungan antara Stadium Kanker Payudara dan Respon Klinis Kemoterapi

Stadium tumor, termasuk status tumor dan nodul merupakan faktor prediktor keberhasilan kemoterapi. Data penelitian ini pada tabel 5.8 menunjukkan bahwa terdapat 2(50%) subyek dengan stadium IIIA, 14(60,9%) subyek dengan stadium IIIB dan 2(66,7%) subyek dengan stadium IIIC yang berespon negatif terhadap kemoterapi. Uji *chi square* secara *linear-by-linear* sssociation menunjukkan hubungan yang tidak signifikan dengan  $p$  0,648 ( $p < 0,05$  CI 95%). Hasil ini mungkin disebabkan pemeriksaan nodul aksila pada penelitian ini secara klinis. Penelitian oleh Yu et al menunjukkan bahwa status nodul aksila  $> 6$  secara patologis merupakan prediktor keberhasilan kemoterapi. Studi lain oleh Zhang et al memaparkan nodul aksila yang secara patologis N2 dan N3 meningkatkan resiko kegagalan kemoterapi berturut-turut sebesar 3,8 kali dan 5,51 kali (CI 95%).(Yu et al, 2016;Zhang et al, 2013)

Tabel 5.8. Hubungan antara stadium kanker payudara dan respon klinis kemoterapi

| Stadium | Respon klinis |              | Total        | $p$   |
|---------|---------------|--------------|--------------|-------|
|         | Negatif       | Positif      |              |       |
| IIIA    | 2<br>(50,0%)  | 2<br>(50,0%) | 4<br>(100%)  |       |
| IIIB    | 14<br>(60,9%) | 9<br>(39,1%) | 23<br>(100%) | 0,648 |
| IIIC    | 2<br>(66,7%)  | 1<br>(33,3%) | 3<br>(100%)  |       |
| Total   | 18            | 12           | 30           |       |

### 5.3.6. Hubungan antara Kadar Vitamin D Sebelum Kemoterapi dan Respon Klinis

#### Kemoterapi

Hasil uji di atas menunjukkan bahwa variabel perancu yang diteliti tidak memiliki hubungan yang signifikan terhadap respon klinis kemoterapi neoadjuvan dengan CAF. Oleh karena itu, uji lanjutan berupa regresi logistik tidak diperlukan untuk melihat seberapa kuat pengaruh variabel perancu terhadap variabel dependen. Jumlah subyek yang berespon negatif pada kelompok pasien dengan defisiensi vitamin D adalah 14 orang (82,4%), sedangkan pada kelompok pasien dengan insufisiensi vitamin D adalah 4 orang (30,8%). Perbedaan itu bermakna dengan signifikansi 0,004 ( $p < 0,05$  CI 95%). Uji *chi square contingency coefficient* menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara kadar vitamin D pre kemoterapi dengan respon klinis pasca kemoterapi neoadjuvan dengan kekuatan hubungan sedang (0,463; dengan interval 0,4-0,6). Hal ini sesuai dengan penelitian lain dan secara tidak langsung menjadi bukti bahwa *calcitriol* yang berikatan dengan VDRE menyebabkan inhibisi dari proliferasi sel kanker payudara. Penelitian lain oleh Clark et al menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang signifikansinya lemah. Penelitian oleh Clark juga memiliki sampel dengan kadar vitamin D sampel yang rendah dalam jumlah banyak sehingga limitasinya sebanding dengan penelitian ini. (Ma et al, 2010; Clark et al, 2014)

Adanya hubungan antara kadar vitamin D pre kemoterapi dengan respon klinis pasca kemoterapi juga menunjukkan adanya perbedaan respon klinis pada sampel penelitian berdasar kadar vitamin D dalam darah. Uji *chi square* untuk mencari OR selanjutnya menunjukkan bahwa terdapat resiko pasien wanita yang

mengalami kanker payudara stadium lanjut dengan kadar vitamin D yang rendah mendapatkan respon klinis yang buruk sebanyak 10,5 kali lipat (OR 10,5).

Tabel 5.9. Hubungan antara kadar vitamin D pre kemoterapi dan respon klinis kemoterapi

|                                   |                               | Respon klinis |              |              | <i>P</i> | OR<br>(CI 95%)           |
|-----------------------------------|-------------------------------|---------------|--------------|--------------|----------|--------------------------|
|                                   |                               | Negatif       | Positif      | Total        |          |                          |
| Kadar vitamin D<br>Pre kemoterapi | defisiensi<br>(<20 ng/mL)     | 14<br>(82,4%) | 3<br>(17,6%) | 17<br>(100%) | 0,004    | 10,500<br>(1,889-58,359) |
|                                   | insufisiensi<br>(21-29 ng/mL) | 4<br>(30,8%)  | 9<br>(69,2%) | 13<br>(100%) |          |                          |
| Total                             |                               | 18            | 12           | 30           |          |                          |

### 5.3.7. Perbedaan Kadar Vitamin D Sebelum dan Sesudah Kemoterapi

Tabel 5.10 menunjukkan terdapat 17 subyek dengan defisiensi vitamin D sebelum kemoterapi yang tetap mengalami defisiensi sesudah kemoterapi, 7 subyek dengan insufisiensi vitamin D sebelum kemoterapi yang kadar vitaminnya mengalami penurunan signifikan menjadi defisiensi sesudah kemoterapi, dan 6 subyek dengan defisiensi vitamin D yang tetap mengalami defisiensi sesudah kemoterapi. Tidak ada subyek penelitian yang mengalami kenaikan kadar signifikan untuk dapat dikategorikan menjadi kadar vitamin D yang normal ataupun tinggi. Uji perbandingan kadar vitamin D pre dan pasca kemoterapi dengan *McNemar test* menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar vitamin D sebelum dan sesudah kemoterapi dengan  $p = 0,016$  ( $p < 0,05$ ).



Hal ini bertentangan dengan tinjauan pustaka dimana kemoterapi adriamycin tidak menyebabkan perubahan dari kadar vitamin D. Penelitian lain oleh Gabr dan Marei di Mesir menyebutkan bahwa terdapat perbedaan bermakna antara kadar vitamin D darah pre dan post kemoterapi CMF adjuvan ( $22, \pm 5,92$  ng/mL dan  $16,62 \pm 1,92$  ng/mL). Hasil ini dikaitkan dengan polusi udara dan faktor resiko merokok yang menyebabkan gangguan pada ikatan vitamin D. Penelitian lain oleh Fakhri et al memaparkan penurunan kadar vitamin D serum pada pasien dengan keganasan kolorektal yang menjalani kemoterapi 5-FU. Hasil data menunjukkan peningkatan OR 4 kali dengan CI 95%. Perbedaan pada penelitian ini mungkin diakibatkan oleh 5-FU atau bias karena pasien tidak mendapat suplementasi/ asupan vitamin D yang cukup.

Tabel 5.10. Perbedaan kadar vitamin D sebelum dan sesudah kemoterapi

| Vitamin D pre<br>kemoterapi | Vitamin D pasca<br>kemoterapi |              | <i>McNemar Test</i><br><i>Exact sig (2 tail)</i> |
|-----------------------------|-------------------------------|--------------|--|
|                             | Defisiensi                    | Insufisiensi |  |
| Defisiensi                  | 17                            | 0            | 0,016  |
| Insufisiensi                | 7                             | 6            |  |

### 5.3.8. Hubungan antara Kadar Vitamin D Sesudah Kemoterapi dan Respon Klinis

#### Kemoterapi

Meskipun tujuan penelitian telah terjawab, peneliti ingin melakukan uji lain terkait dengan variabel-variabel perancu. Uji pertama adalah hubungan antara kadar vitamin D pasca kemoterapi dengan respon klinis. Jumlah subyek yang berespon negatif pada kelompok pasien dengan defisiensi vitamin D adalah 16 orang (66,7%), sedangkan pada kelompok pasien dengan insufisiensi vitamin D

adalah 2 orang (33,3%). Uji dengan *chi square contingency coefficient* menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan dengan  $p = 0,136$  ( $p < 0,05$ ; CI 95%). (tabel 5.11) Hasil ini bertentangan dengan uji awal dan mungkin disebabkan penurunan kadar vitamin D pasca kemoterapi. Fenomena ini dijawab oleh penelitian oleh Clark et al yang juga menunjukkan hubungan signifikan yang rendah. Hal ini disebabkan oleh kadar vitamin D sampel yang normal hanya mencapai 28%. (Clark et al, 2014)

Tabel 5.11. Hubungan kadar vitamin D pasca kemoterapi dan respon klinis kemoterapi

|                                  |                            | Respon klinis |              |              | <i>p</i> |
|----------------------------------|----------------------------|---------------|--------------|--------------|----------|
|                                  |                            | Negatif       | Positif      | Total        |          |
| Kadar vitamin D Pasca kemoterapi | Defisiensi (<20 ng/mL)     | 16<br>(66,7%) | 8<br>(33,3%) | 24<br>(100%) | 0,136    |
|                                  | insufisiensi (21-29 ng/mL) | 2<br>(33,3%)  | 4<br>(66,7%) | 6<br>(100%)  |          |
| Total                            |                            | 18            | 12           | 30           |          |

### 5.3.9. Hubungan antara Pekerjaan dan Kadar Vitamin D

Hubungan antara pekerjaan sampel dan kadar vitamin D dalam darah sebelum kemoterapi juga diuji secara *chi square linear-by-linear association*. Hasil pengujian menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara pekerjaan dan kadar vitamin D dengan  $p = 0,948$  ( $p < 0,05$  CI 95%). (tabel 5.12) Hal ini disebabkan karena pekerjaan secara tunggal bukan merupakan faktor yang menyebabkan perubahan kadar vitamin D3. Perubahan kadar disebabkan oleh

absorpsi yaitu paparan sinar matahari dan konsumsi diet serta suplemen dan bioavailabilitas dalam darah. (Tsiaras, 2011; Mazahery, 2015)

Tabel 5.12. Hubungan antara pekerjaan dan kadar vitamin D sebelum kemoterapi

| Pekerjaan        | Kadar vitamin D |              | Total       | <i>p</i> |
|------------------|-----------------|--------------|-------------|----------|
|                  | Defisiensi      | Insufisiensi |             |          |
| Ibu Rumah Tangga | 5<br>(71,4%)    | 2<br>(28,6%) | 8<br>(100%) |          |
| Guru             | 2<br>(33,3%)    | 4<br>(66,7%) | 6<br>(100%) | 0,948    |
| Pedagang         | 5<br>(55,6%)    | 4<br>(44,4%) | 9<br>(100%) |          |
| Petani           | 5<br>(62,5%)    | 3<br>(37,5%) | 8<br>(100%) |          |
| Total            | 17              | 13           | 30          |          |

## BAB VI

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 6.1. Kesimpulan

Beberapa konklusi dapat ditarik dari penelitian ini. Penelitian ini telah mengukur kadar vitamin D dalam darah pada pasien pasca menopause dengan kanker payudara lanjut lokal sebelum dan sesudah kemoterapi dengan hasil pemeriksaan berupa kadar vitamin D yang defisiensi/ rendah dan insufisiensi. Respon klinis pasien wanita pasca menopause yang telah menjalani kemoterapi neoadjuvan dapat dikategorikan menjadi *progressive disease*, *stable disease*, dan *partial response*.

Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa terdapat hubungan antara kadar vitamin D dalam darah pada pasien wanita pasca menopause dengan kanker payudara lanjut lokal yang menjalani kemoterapi neoadjuvan CAF sebanyak tiga siklus dengan respon klinis pasca kemoterapi secara signifikan dengan kekuatan sedang. Hubungan ini berimplikasi terhadap perbedaan respon klinis pada pasien yang menjalani kemoterapi berdasarkan kadar vitamin D dalam darah. Wanita pasca menopause dengan kanker payudara lanjut lokal yang memiliki kadar vitamin D yang rendah/ defisiensi memiliki resiko untuk mendapatkan respon klinis yang buruk sebanyak 10,5 kali lipat dibandingkan wanita pasca menopause yang memiliki kadar vitamin D yang insufisien.

Penelitian ini juga mendeduksi adanya perbedaan yang bermakna antara kadar vitamin D dalam darah pada pasien wanita yang belum menjalani

kemoterapi neoadjuvan dan kadar vitamin D dalam darah pada pasien wanita yang sudah menjalani kemoterapi neoadjuvan sebanyak tiga siklus.

## 6.2. Saran

1. Secara teori, hasil penelitian ini dapat memberikan informasi bahwa kadar vitamin D sebelum kemoterapi memiliki hubungan dengan respon klinis pasca kemoterapi. Hasil penelitian ini lebih lanjut dapat digunakan untuk menentukan apakah kadar vitamin D merupakan faktor prediktor dalam keberhasilan kemoterapi neoadjuvan CAF.
2. Hasil penelitian ini dapat membantu klinisi untuk melakukan intervensi vitamin D pada pasien yang menjalani kemoterapi untuk meningkatkan keberhasilan kemoterapi neoadjuvan CAF.
3. Penelitian ini dapat menjadi dasar untuk penelitian lanjutan dalam mengetahui nilai *cut-off* serum vitamin D yang ideal terhadap keberhasilan kemoterapi neoadjuvan CAF.
4. Penelitian ini juga dapat menjadi dasar penelitian untuk mengukur respon pasien secara radiologis pada kanker payudara (misal dengan *Magnetic Resonance Imaging*).
5. Penelitian lanjutan pada blok parafin atau hewan untuk menguji efek anti-proliferasi dan anti-angiogenesis vitamin D terhadap sel kanker payudara.
6. Penelitian ini dapat menjadi dasar bagi penelitian epidemiologis untuk mengevaluasi kadar vitamin D darah pasien kanker pada umumnya dan pasien kanker payudara pada khususnya berdasarkan asupan vitamin D.

## DAFTAR PUSTAKA

- American Cancer Society. 2015. *Breast Cancer Prevention and Early Detection*. Available at <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003165-pdf.pdf>. Cited on Jan 12<sup>th</sup>, 2018.
- Anderson LN. 2010. *Vitamin D and Breast Cancer Risk*. Thesis for Doctor of Philosophy Degree. University of Toronto. pp 1-189.
- Anderson MG, Nakane M, Ruan X, Kroeger PE, Wu-Wong JR. 2006. Expression of VDR and CYP24A1 mRNA in human tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol*; 57: 234–40.
- Ardiansyah AO. 2015. *Surgical Mapping Oncology Series :Breast Cancer*. Surabaya: Airlangga University Press. Pp 7-25.
- Audrina GW, Puhadi, Purwanto H. 2014. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Tingkat Keberhasilan Kemoterapi Pada Pasien Penderita Kanker Payudara di RSUD Dr. Soetomo Dengan Menggunakan Regresi Logistik Ordinal. *Jurnal Sains dan Seni Pomits*; 3(1): 2337-52.
- Battault S, Whiting SJ, Peltier SL et al. 2013. Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. *Eur J Nutr*; 52:429–41.
- Bilke DD. 2014 March 20. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol*; 21(3): 319–29.
- Breast Cancer Agency. Feb 2017. Epirubicin.. Available at: [http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Epirubicin\\_monograph\\_1Feb2017.pdf](http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Epirubicin_monograph_1Feb2017.pdf). Cited on Jan 20<sup>th</sup>, 2018.
- Buras RR, Schumaker LM, Davoodi F et al. 1994. Vitamin D receptors in breast cancer cells. *Breast Cancer Research and Treatment*; 31: 191-202.
- Cancer Network. Response Evaluation Criteria and Performance Scales. June 2016. Available at: <http://www.cancernetwork.com/cancer-management/response-evaluation-criteria-and-performance-scales>. Cited on: Jan 20<sup>th</sup>, 2018.
- Capatina C, Carsote M, Carageorghopol A et al. 2014. Vitamin D Deficiency in Postmenopausal Women – Biological Correlates. *Maedica*; 9(4): 316-22.
- Cardoso F, Costa A, Senkus E et al. 2017. 3rd ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 3). *Annals of Oncology*; 28: 16–33.
- CDC. 2002. Laboratory Procedure Manual for 25-Hydroxyvitamin D. Available at: [https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes\\_01\\_02/106vid\\_b\\_met\\_vitamin\\_d.pdf](https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_01_02/106vid_b_met_vitamin_d.pdf). Cited on Jan 25<sup>th</sup>, 2018.
- CDC. 2017. Fat Soluble Vitamins and Micronutrients: Vitamin D. Available at [https://www.cdc.gov/nutritionreport/99-02/pdf/nr\\_ch2b.pdf](https://www.cdc.gov/nutritionreport/99-02/pdf/nr_ch2b.pdf). Cited on Jan 12<sup>th</sup>, 2018.

- Cho YL, Christensen C, Saunders DE, et al. 1991. Combined effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and platinum drugs on the growth of MCF-7 cells. *Cancer Res*; 51: 2848-53.
- Clark AS, Chen J, Kapoor S et al. 2014. Pretreatment vitamin D level and response to neoadjuvant chemotherapy in women with breast cancer on the I-SPY trial (CALGB 150007/150015/ACRIN6657). *Canc Med* 3(3): 693-701.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur Jour Cancer*; 45:228-47.
- Ellisen LW, Isakoff SJ. 2010. Incorporating Translational Research in the Treatment of Locally Advanced Breast Cancer. In: Taghian et al. *Breast Cancer: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Treatment*. USA: Demos Medical Publishing. pp 195-8.
- Fakih MG, Trump DL, Johnson CS et al. 2009. Chemotherapy is linked to severe vitamin D deficiency in patients with colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2009 February ; 24(2): 219–24.
- Feldman D, Krishan AV, Swami S et al. 2014. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nature Cancer*; 14: 342-57.
- Franceschini G, Terribile D, Magno S et al. 2007. Update in the treatment of locally advanced breast cancer: a multidisciplinary approach. *Eur Rev Med Prahmacol Sci*; 11: 283-9.
- Friedman CF, DeMichele A, Su HI et al. 2012. Vitamin D Deficiency in Postmenopausal Breast Cancer Survivors. *Jour Women's Health*; 21(4): 1-7.
- Gabr HM, Marei ES. 2017. Vitamin D Level in Breast Cancer Patients before and after Adjuvant Therapy. *Egypt J Rad Sci Applic* 30(1): 85-93.
- Garg PK. 2015. Current definition of locally advanced breast cancer. *Current Oncology*: e409-10.
- Garland CF, Gorham ED, Mohr SB et al. 2007. Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*; 103: 708–11.
- Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB et al. 2015. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Menopause. *AACE Guidelines* : 1-25.
- Holick MF. 2009 February. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation and Clinical Application. *Ann Epidemiol*; 19(2): 73–8.
- Jacobs ET, Kohler LN, Kunihiro AG et al. 2016. Vitamin D and Colorectal, Breast, and Prostate Cancers: A Review of the Epidemiological Evidence. *Jour Cancer*; 7(3): 232-40.
- Johnson CA, Levey AS, Coresh J et al. 2004. Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Adults: Part I. Definition, Disease Stages, Evaluation, Treatment, and Risk Factors. *Am Fam Physician*; 70: 869-76.
- Kollias H. 2016. Vitamin D and your genes. Available at: <https://www.precisionnutrition.com/genetics-vitamin-d>. Cited on: Jan 25<sup>th</sup>, 2018.



- Lamson DW and Brignall MS. 1999. Antioxidants in Cancer Therapy; Their Actions and Interactions With Oncologic Therapies. *Alternate Medicine Review*; 4(5): 1-26.
- Lee WM, Larson AM, Stravitz RT. 2011. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure: Update 2011. pp 1-88.
- Leong SP, Shen ZZ, Liu TJ et al. 2010. Is Breast Cancer the Same Disease in Asian and Western Countries? *World J Surg* 34: 2308-24.
- Li YC, Qiao G, Uskokovic M et al. 2004. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol*; 89-90: 387-92.
- Lisa C. 2008. Vitamin D and skeletal muscle tissue and function. *Mol Aspects Med*; 29(6):407-14.
- Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 2003. 5-Fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer*; 3: 330-8.
- Ma Y, Trump DL, Johnson CS. 2010. Vitamin D in combination cancer treatment. *Journal of Cancer*; 1:101-7.
- Maestro B, Molero S, Bajo S et al. 2002. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Cell Biochem Funct*; 20(3):227-32.
- Manuaba TW. 2010. Kanker Payudara dalam: *Panduan Penatalaksanaan kanker solid PERABOI*. Jakarta: CV Sagung Seto. pp 17-45.
- Mazahery H and von Hurst PR. 2015. Factors Affecting 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Response to Vitamin D Supplementation. *Nutrients*; 7: 1-32.
- Murray A, Madden SF, Synnott N et al. 2017. Vitamin D Receptor as a Target for Breast Cancer Therapy. *Society for Endocrinology*; 16: 1-42.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2015. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer. Ver. 2.2015. Fort Washington, PA: nccn. Current version available online at [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf). Cited on Jan 12<sup>th</sup>, 2018.
- Papademetriou K, Ardavanis A, Kountourakis P. 2010. Neoadjuvant therapy for locally advanced breast cancer: Focus on chemotherapy and biological targeted treatments' armamentarium. *J Thorac Dis*; 2: 160-170.
- PharmKGB. 2010. Cyclophosphamide pathway, pharmacodynamics.. Available at: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA2035>. Cited on Jan 20<sup>th</sup>, 2018.
- PharmKGB. 2010. Doxorubicin Pathway (Cancer Cell), Pharmacodynamics. Available at: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165292163>. Cited on Jan 20<sup>th</sup>, 2018.
- Poh BK, Ernawati F, Rojroongwasinkul N et al. 2016. 25-hydroxy-vitamin D demography and the risk of vitamin D insufficiency in the South East Asian Nutrition Surveys (SEANUTS). *Asia Pac J Clin Nutr*; 25(3):538-48.



- Purwanto H. Penanganan K Kanker Payudara di RS Kabupaten, Suatu Catatan dari Pasien Rujukan ke RS Dr. Soetomo Surabaya. Dalam IIBC III, April 2009.
- Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Indonesia. Oktober 2016. *Situasi Kanker di Indonesia*. Available at [http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/InfoDatin%20Bulan%20Peduli%20Kanker%20Payudara\\_2016.pdf](http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/InfoDatin%20Bulan%20Peduli%20Kanker%20Payudara_2016.pdf). Cited on Jan 10<sup>th</sup>, 2018.
- Ravid A, Rocker D, Machl enki n A, et al. 1999. 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 enhances the susceptibility of breast cancer cells to doxorubicin- induced oxidative damage. *Cancer Res*; 59: 862-7.
- Santos-Martinez N, Diaz L, Ordaz-Rosado D et al. 2014 *Calcitriol* restores antiestrogen responsiveness in estrogen receptor negative breast cancer cells: A potential new therapeutic approach. *BMC Cancer* 14(230): 0-9.
- Setiati S. 2008. Vitamin D Status Among Indonesian Elderly Women Living in Institutionalized Care Units. *Acta Med Indones-Indones J Intern Med* 40(2): 78-83.
- Si W, Li Y, Han YJ et al. July 2015. Epidemiological and Clinicopathological Trends of Breast Cancer in Chinese Patients During 1993 to 2013: A Retrospective Study. *Med* 94(26): 1-7.
- Siemens. April 2016. ADVIA Centaur: Vitamin D Total (VitD) Insert Kit. pp 1-18.
- Sjostrom J. 2002. Predictive Factors for Response to Chemotherapy in Advanced Breast Cancer. *Acta Oncologica*; 41(4): 334-45.
- Ting HJ, Hsu J, Bao BY, Lee YF. 2007. Docetaxel-induced growth inhibition and apoptosis in androgen independent prostate cancer cells are enhanced by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Cancer Lett*; 247: 122-9.
- Tsiaras WG, Weinstock MA. 2011. Factors Influencing Vitamin D Status. *Acta Derm Venereol*; 91: 115-24.
- Wang Q, Yang W, Uytingco MS, Christakos S, Wieder R. 2000. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and all-trans-retinoic acid sensitize breast cancer cells to chemotherapy-induced cell death. *Cancer Res*; 60: 2040-8.
- Widyaswari MS, Zulkarnain I, Indramaya DM. 2016. Serum Level of Vitamin D (25[OH]D) in Patient with Atopic Dermatitis.. Available at: <https://e-journal.unair.ac.id/BIKK/article/download/2811/2030>. Cited on: Jan25th, 2018.
- WHO. 2012. Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.. available at <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>. Cited on Jan 10<sup>th</sup>, 2018.
- Yu Y, Xiang H, He XM et al. 2016. Predictive Factors Determining Neoadjuvant Chemotherapy Outcomes in Breast Cancer - a Single Center Experience. *Asian Pacific J Cancer Prev*; 14 (4): 2401-6.

Zhang GC, Zhang YF, Xu FP et al. June 2013. Axillary lymph node status, adjusted for pathologic complete response in breast and axilla after neoadjuvant chemotherapy, predicts differential disease-free survival in breast cancer. *Curr Oncol* 20(3): e180-92.

LAMPIRAN I. Keterangan Kelaikan Etik



**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN  
RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA**

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK  
(" ETHICAL CLEARANCE ")**

**0745/KEPK/X/2018**

**KOMITE ETIK RSUD Dr. SOETOMO SURABAYA TELAH MEMPELAJARI  
SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, MAKA  
DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN JUDUL :**

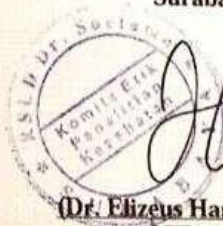

**" HUBUNGAN ANTARA KADAR VITAMIN D DARAH DAN RESPON KLINIS  
KEMOTERAPI NEOADJUVAN PADA WANITA PASCA MENOPAUSE DENGAN  
LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER DI RSUD DR. SOETOMO SURABAYA  
"**

**PENELITI UTAMA : Hantoro Ishardyanto, dr., Sp.B (K) Onk**  
**PENELITI LAIN : 1. Leonita Anniwati, dr., Sp.PK (K)**  
**2. Jemmy Andijaya Sutantio, dr**

**UNIT / LEMBAGA / TEMPAT PENELITIAN : RSUD Dr. Soetomo**

**DINYATAKAN LAIK ETIK**

**Berlaku dari : 24/10/2018 s.d 24/10/2019**  
**Surabaya, 24 October 2018**  
**KETUA**



**(Dr. Elizeus Hanindito, dr., Sp.An, KIC.KAP)**  
**NIP. 19511007 197903 1 002**

***\*) Sertifikat ini dinyatakan sah apabila telah mendapatkan stempel asli dari Komite Etik  
Penelitian Kesehatan***

**LAMPIRAN II.** Form Information for Consent**FORM INFORMATION FOR CONSENT**

**PEMERINTAH PROPINSI JAWA TIMUR**  
**RUMAH SAKIT UMUM DAERAH Dr. SOETOMO**  
 Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8, Telp. 5501111  
 SURABAYA 60286

Penjelasan Penelitian untuk Disetujui (*Information for consent*)

Nama Peneliti : dr. Jemmy Andijaya Sutantio  
 Alamat : Galaxi Bumi Permai G1/12A Surabaya  
 Judul Penelitian : Hubungan Kadar Vitamin D Darah dan Respon Klinis  
 Kemoterapi Neoadjuvan pada Wanita Pasca Menopause dengan  
*Locally Advanced Breast Cancer* di RSUD Dr. Soetomo  
 Surabaya

- A. Tujuan penelitian & penggunaan hasilnya  
 Mengetahui apakah terdapat hubungan antara kadar vitamin D dalam darah dan respon klinis kemoterapi
- B. Manfaat bagi peserta penelitian  
 Menentukan faktor prediktor untuk pengambilan keputusan kemoterapi neoadjuvan
- C. Metode dan prosedur kerja penelitian  
 Uji diagnostik menggunakan desain penelitian analitik observasional longitudinal prospektif, membandingkan kadar vitamin D darah sebelum kemoterapi dengan respon klinis pasca kemoterapi
- D. Resiko yang mungkin timbul  
 Infeksi dan perdarahan saat pengambilan sampel
- E. Efek samping penelitian

Efek samping kemoterapi

F. Tindak lanjut jika terjadi insiden saat dilaksanakan penelitian

Observasi dan tindakan pada subyek yang mengalami insiden

G. Jaminan kerahasiaan

Penelitian bersifat rahasia. Rekam medis diakses peneliti dan subyek penelitian berhak mengetahui kadar vitamin D dan respon klinis

H. Hak untuk menolak menjadi subyek penelitian

.....

I. Partisipasi berdasarkan kesukarelaan dan hak untuk mengundurkan diri

.....

J. Subjek dapat dikeluarkan dari penelitian

Bila anda tidak mentaati instruksi yang diberikan oleh para peneliti, anda dapat dikeluarkan setiap saat dari penelitian ini

K. Hal-hal lain yang perlu diketahui, misalnya: penggunaan bahan biologik sisa, sumber biaya penelitian, manfaat setelah penelitian selesai, nama dan alamat / telpon kontak yang biasa dihubungi setiap waktu, dll

.....

Surabaya,

Yang menerima penjelasan

Yang memberi penjelasan

( )

(Jemmy Andijaya S dr )

Saksi I

Saksi II

( )

( )

**LAMPIRAN III.** Form Informed Consent**FORM INFORMED CONSENT****LEMBAR PERSETUJUAN MENGIKUTI PENELITIAN (*Informed consent*)**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : .....

Umur : .....

Alamat: .....

Tlp / Email : .....

Fakultas/Instansi: .....

Sesudah mendengarkan penjelasan yang diberikan dan diberikan kesempatan untuk menanyakan yang belum dimengerti, dengan ini memberikan :

**PERSETUJUAN**

Mengikuti penelitian sebagai subyek penelitian dengan judul penelitian

“Hubungan Kadar Vitamin D Darah dan Respon Klinis Kemoterapi Neoadjuvan pada Wanita Pasca Menopause dengan *Locally Advanced Breast Cancer* di RSUD Dr. Soetomo Surabaya”

dan sewaktu-waktu saya berhak mengundurkan diri.

Demikian persetujuan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan.

Surabaya, .....

Yang Membuat Pernyataan

(.....)

Saksi 1

Saksi 2

(.....)

(.....)

**LAMPIRAN IV. Form Persetujuan Tindakan Medis****FORM PERSETUJUAN TINDAKAN MEDIS****LEMBAR PERSETUJUAN TINDAKAN MEDIS**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : .....

Umur : .....

Alamat : .....

Tlp / Email : .....

Fakultas / Instansi: .....

Sesudah mendengarkan penjelasan yang diberikan dan diberikan kesempatan untuk menanyakan yang belum dimengerti, dengan ini memberikan :

**PERSETUJUAN**

Untuk dilakukan tindakan medis berupa: pengambilan sampel darah vena

Dengan judul penelitian:

“Hubungan Kadar Vitamin D Darah dan Respon Klinis Kemoterapi Neoadjuvan pada Wanita Pasca Menopause dengan *Locally Advanced Breast Cancer* di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.”

Sewaktu-waktu saya berhak mengundurkan diri.

Demikian persetujuan ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan.

Surabaya, .....  
Yang Membuat Pernyataan

(.....)

Saksi 1

Saksi 2

(.....)

(.....)

**LAMPIRAN V. Form Pengunduran Diri Sebagai Subjek Penelitian****FORM PENGUNDURAN DIRI SEBAGAI SUBJEK  
PENELITIAN****LEMBAR PENGUNDURAN DIRI**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : .....

Umur : .....

Alamat : .....

Tlp / Email : .....

Fakultas / Instansi: .....

Dengan ini menyatakan **MENGUNDURKAN DIRI** sebagai subjek penelitian

Dengan judul penelitian:

“Kadar Vitamin D Darah sebagai Prediktor Respon Klinis Kemoterapi Neoadjuvan pada Wanita Pasca Menopause dengan *Locally Advanced Breast Cancer* di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.”

Demikian lembar pengunduran diri ini saya buat dengan penuh kesadaran dan tanpa paksaan.

Surabaya, .....  
Yang Membuat Pernyataan

(.....)

Saksi 1

Saksi 2

(.....)

(.....)



## LAMPIRAN VI. Karakteristik Frekuensi Data Demografis dan Klinis

**Karakteristik Frekuensi Data Demografis dan Klinis****Pekerjaan**

|                | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|----------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| IRT            | 7         | 23.3    | 23.3          | 23.3               |
| Guru           | 6         | 20.0    | 20.0          | 43.3               |
| Valid Pedagang | 9         | 30.0    | 30.0          | 73.3               |
| Petani         | 8         | 26.7    | 26.7          | 100.0              |
| Total          | 30        | 100.0   | 100.0         |                    |

**Hasil.PA**

|  | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|--|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Invasive ductal carcinoma                  | 29        | 96.7    | 96.7          | 96.7               |
| Valid Invasive Lobular carcinoma grade III | 1         | 3.3     | 3.3           | 100.0              |
| Total                                      | 30        | 100.0   | 100.0         |                    |

**Staging**

|                  | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|------------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Stage IIIA       | 4         | 13.3    | 13.3          | 13.3               |
| Valid Stage IIIB | 23        | 76.7    | 76.7          | 90.0               |
| Stage IIIC       | 3         | 10.0    | 10.0          | 100.0              |
| Total            | 30        | 100.0   | 100.0         |                    |

**PR**

|               | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|---------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Negatif       | 14        | 46.7    | 46.7          | 46.7               |
| Valid Positif | 16        | 53.3    | 53.3          | 100.0              |
| Total         | 30        | 100.0   | 100.0         |                    |

**ER**

|               | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|---------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid Negatif | 8         | 26.7    | 26.7          | 26.7               |
| Valid Positif | 22        | 73.3    | 73.3          | 100.0              |
| Total         | 30        | 100.0   | 100.0         |                    |

**HER2**

|               | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|---------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid Negatif | 19        | 63.3    | 63.3          | 63.3               |
| Valid Positif | 11        | 36.7    | 36.7          | 100.0              |
| Total         | 30        | 100.0   | 100.0         |                    |

**SubType**

|                                      | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|--------------------------------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid Basal like                     | 3         | 10.0    | 10.0          | 10.0               |
| Valid Erb-B2 overexpression          | 5         | 16.7    | 16.7          | 26.7               |
| Valid Luminal A                      | 10        | 33.3    | 33.3          | 60.0               |
| Valid Luminal B-like (HER-2 negatif) | 6         | 20.0    | 20.0          | 80.0               |
| Valid Luminal B-like (HER-2 positif) | 6         | 20.0    | 20.0          | 100.0              |
| Total                                | 30        | 100.0   | 100.0         |                    |

**Descriptive Statistics**

|                    | N  | Minimum | Maximum | Mean    | Std. Deviation |
|--------------------|----|---------|---------|---------|----------------|
| Ukuran.Tumor.Pre   | 30 | 2.50    | 18.30   | 10.4733 | 3.98211        |
| Ukuran.Tumor.Post  | 30 | 2.00    | 18.30   | 8.0867  | 4.10288        |
| Valid N (listwise) | 30 |         |         |         |                |

**LAMPIRAN VII.** Mengukur Kadar Vitamin D Dalam Darah Pre dan Post  
Kemoterapi Neoadjuvan

**Tujuan Khusus A**

**Descriptives**

**Descriptive Statistics**

|                    | N  | Minimum | Maximum | Mean    | Std. Deviation |
|--------------------|----|---------|---------|---------|----------------|
| Vit.D.Pre          | 30 | 5.76    | 23.48   | 17.6377 | 4.77100        |
| Vit.D.Post         | 30 | 4.20    | 21.50   | 14.3727 | 5.06631        |
| Valid N (listwise) | 30 |         |         |         |                |

**Frequencies**

**Vit.D.Pre.Kat**

|                   | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Low               | 17        | 56.7    | 56.7          | 56.7               |
| Valid Insuficient | 13        | 43.3    | 43.3          | 100.0              |
| Total             | 30        | 100.0   | 100.0         |                    |

**Vit.D.Post.Kat**

|                   | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------------------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Low               | 24        | 80.0    | 80.0          | 80.0               |
| Valid Insuficient | 6         | 20.0    | 20.0          | 100.0              |
| Total             | 30        | 100.0   | 100.0         |                    |

**LAMPIRAN VIII. Mengukur Respon Klinis****Tujuan Khusus B****Frequencies****Respon.Therapy**

|          | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative<br>Percent |
|----------|-----------|---------|---------------|-----------------------|
| Valid SD | 17        | 56.7    | 56.7          | 56.7                  |
| PD       | 1         | 3.3     | 3.3           | 60.0                  |
| PR       | 12        | 40.0    | 40.0          | 100.0                 |
| Total    | 30        | 100.0   | 100.0         |                       |

**Respon**

|               | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative<br>Percent |
|---------------|-----------|---------|---------------|-----------------------|
| Valid Negatif | 18        | 60.0    | 60.0          | 60.0                  |
| Positif       | 12        | 40.0    | 40.0          | 100.0                 |
| Total         | 30        | 100.0   | 100.0         |                       |

LAMPIRAN IX. Tabel Crosstab/Chi Square

Tujuan Khusus C dan D

Crosstabs

Vit.D.Pre.Kat \* Respon

**Crosstab**

|               |                        |                        | Respon  |         | Total  |
|---------------|------------------------|------------------------|---------|---------|--------|
|               |                        |                        | Negatif | Positif |        |
| Vit.D.Pre.Kat | Low                    | Count                  | 14      | 3       | 17     |
|               |                        | % within Vit.D.Pre.Kat | 82.4%   | 17.6%   | 100.0% |
|               |                        | % within Respon        | 77.8%   | 25.0%   | 56.7%  |
|               | Insuficient            | Count                  | 4       | 9       | 13     |
|               |                        | % within Vit.D.Pre.Kat | 30.8%   | 69.2%   | 100.0% |
|               |                        | % within Respon        | 22.2%   | 75.0%   | 43.3%  |
| Total         | Count                  | 18                     | 12      | 30      |        |
|               | % within Vit.D.Pre.Kat | 60.0%                  | 40.0%   | 100.0%  |        |
|               | % within Respon        | 100.0%                 | 100.0%  | 100.0%  |        |

**Chi-Square Tests**

|                                    | Value              | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|--------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square                 | 8.167 <sup>a</sup> | 1  | .004                  |                      |                      |
| Continuity Correction <sup>b</sup> | 6.160              | 1  | .013                  |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | 8.488              | 1  | .004                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                    |    |                       | .008                 | .006                 |
| Linear-by-Linear Association       | 7.895              | 1  | .005                  |                      |                      |
| N of Valid Cases                   | 30                 |    |                       |                      |                      |

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5.20.

b. Computed only for a 2x2 table

**Symmetric Measures**

|                    |                         | Value | Approx. Sig. |
|--------------------|-------------------------|-------|--------------|
| Nominal by Nominal | Contingency Coefficient | .463  | .004         |
| N of Valid Cases   |                         | 30    |              |

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

### Vit.D.Pre.Kat \* Respon

Crosstab

Count

|               |             | Respon  |         | Total |
|---------------|-------------|---------|---------|-------|
|               |             | Negatif | Positif |       |
| Vit.D.Pre.Kat | Low         | 14      | 3       | 17    |
|               | Insuficient | 4       | 9       | 13    |
| Total         |             | 18      | 12      | 30    |

Risk Estimate

|   | Value  | 95% Confidence Interval |        |
|---|--------|-------------------------|--------|
|   |        | Lower                   | Upper  |
| Odds Ratio for Vit.D.Pre.Kat<br>(Low / Insuficient) | 10.500 | 1.889                   | 58.359 |
| For cohort Respon = Negatif                         | 2.676  | 1.150                   | 6.228  |
| For cohort Respon = Positif                         | .255   | .086                    | .757   |
| N of Valid Cases                                    | 30     |                         |        |

### Vit.D.Post.Kat \* Respon

Crosstab

|                |                         |                         | Respon  |         | Total  |
|----------------|-------------------------|-------------------------|---------|---------|--------|
|                |                         |                         | Negatif | Positif |        |
| Vit.D.Post.Kat | Low                     | Count                   | 16      | 8       | 24     |
|                |                         | % within Vit.D.Post.Kat | 66.7%   | 33.3%   | 100.0% |
|                |                         | % within Respon         | 88.9%   | 66.7%   | 80.0%  |
|                | Insuficient             | Count                   | 2       | 4       | 6      |
|                |                         | % within Vit.D.Post.Kat | 33.3%   | 66.7%   | 100.0% |
|                |                         | % within Respon         | 11.1%   | 33.3%   | 20.0%  |
| Total          | Count                   | 18                      | 12      | 30      |        |
|                | % within Vit.D.Post.Kat | 60.0%                   | 40.0%   | 100.0%  |        |
|                | % within Respon         | 100.0%                  | 100.0%  | 100.0%  |        |

### Chi-Square Tests

|                                    | Value              | df | Asymp. Sig. (2-sided) | Exact Sig. (2-sided) | Exact Sig. (1-sided) |
|------------------------------------|--------------------|----|-----------------------|----------------------|----------------------|
| Pearson Chi-Square                 | 2.222 <sup>a</sup> | 1  | .136                  |                      |                      |
| Continuity Correction <sup>b</sup> | 1.050              | 1  | .305                  |                      |                      |
| Likelihood Ratio                   | 2.190              | 1  | .139                  |                      |                      |
| Fisher's Exact Test                |                    |    |                       | .184                 | .153                 |
| Linear-by-Linear Association       | 2.148              | 1  | .143                  |                      |                      |
| N of Valid Cases                   | 30                 |    |                       |                      |                      |

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.40.

b. Computed only for a 2x2 table

**Symmetric Measures**

|  | Value | Approx. Sig. |
|--|-------|--------------|
| Nominal by Nominal Contingency Coefficient | .263  | .136         |
| N of Valid Cases                           | 30    |              |

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

**Vit.D.Post.Kat \* Respon**

**Crosstab**

| Count          |             | Respon  |         | Total |
|----------------|-------------|---------|---------|-------|
|                |             | Negatif | Positif |       |
| Vit.D.Post.Kat | Low         | 16      | 8       | 24    |
|                | Insuficient | 2       | 4       | 6     |
| Total          |             | 18      | 12      | 30    |

**Risk Estimate**

|  | Value | 95% Confidence Interval |        |
|--|-------|-------------------------|--------|
|  |       | Lower                   | Upper  |
| Odds Ratio for Vit.D.Post.Kat Low / Insuficient) | 4.000 | .600                    | 26.683 |
| For cohort Respon = Negatif                      | 2.000 | .623                    | 6.421  |
| For cohort Respon = Positif                      | .500  | .225                    | 1.113  |
| N of Valid Cases                                 | 30    |                         |        |

**LAMPIRAN X. Uji Statistik Non Parametrik****Tujuan Khusus E****NPar Tests****McNemar Test  
Crosstabs****Vit.D.Pre.Kat & Vit.D.Post.Kat**

| Vit.D.Pre.Kat | Vit.D.Post.Kat |             |
|---------------|----------------|-------------|
|               | Low            | Insuficient |
| Low           | 17             | 0           |
| Insuficient   | 7              | 6           |

**Test Statistics<sup>a</sup>**

|                       | Vit.D.Pre.Kat &<br>Vit.D.Post.Kat |
|-----------------------|-----------------------------------|
| N                     | 30                                |
| Exact Sig. (2-tailed) | .016 <sup>b</sup>                 |

a. McNemar Test

b. Binomial distribution used.



## UJI TAMBAHAN

### Crosstabs

**SubType \* Respon Crosstabulation**

|                                |                  |        | Respon  |         | Total |
|--------------------------------|------------------|--------|---------|---------|-------|
|                                |                  |        | Negatif | Positif |       |
| Basal like                     | Count            | 1      | 2       | 3       |       |
|                                | % within SubType | 33.3%  | 66.7%   | 100.0%  |       |
|                                | % within Respon  | 5.6%   | 16.7%   | 10.0%   |       |
| Erb-B2 overexpression          | Count            | 4      | 1       | 5       |       |
|                                | % within SubType | 80.0%  | 20.0%   | 100.0%  |       |
|                                | % within Respon  | 22.2%  | 8.3%    | 16.7%   |       |
| SubType Luminal A              | Count            | 6      | 4       | 10      |       |
|                                | % within SubType | 60.0%  | 40.0%   | 100.0%  |       |
|                                | % within Respon  | 33.3%  | 33.3%   | 33.3%   |       |
| Luminal B-like (HER-2 negatif) | Count            | 3      | 3       | 6       |       |
|                                | % within SubType | 50.0%  | 50.0%   | 100.0%  |       |
|                                | % within Respon  | 16.7%  | 25.0%   | 20.0%   |       |
| Luminal B-like (HER-2 positif) | Count            | 4      | 2       | 6       |       |
|                                | % within SubType | 66.7%  | 33.3%   | 100.0%  |       |
|                                | % within Respon  | 22.2%  | 16.7%   | 20.0%   |       |
| Total                          | Count            | 18     | 12      | 30      |       |
|                                | % within SubType | 60.0%  | 40.0%   | 100.0%  |       |
|                                | % within Respon  | 100.0% | 100.0%  | 100.0%  |       |

### Chi-Square Tests

|                              | Value              | df | Asymp. Sig. (2-sided) |
|------------------------------|--------------------|----|-----------------------|
| Pearson Chi-Square           | 2.083 <sup>a</sup> | 4  | .720                  |
| Likelihood Ratio             | 2.141              | 4  | .710                  |
| Linear-by-Linear Association | .057               | 1  | <b>.812</b>           |
| N of Valid Cases             | 30                 |    |                       |

a. 9 cells (90.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.20.

## Crosstabs

Pekerjaan \* Vit.D.Pre.Kat Crosstabulation

|           |                        | Vit.D.Pre.Kat          |             | Total  |        |
|-----------|------------------------|------------------------|-------------|--------|--------|
|           |                        | Low                    | Insuficient |        |        |
| Pekerjaan | IRT                    | Count                  | 5           | 2      | 7      |
|           |                        | % within Pekerjaan     | 71.4%       | 28.6%  | 100.0% |
|           |                        | % within Vit.D.Pre.Kat | 29.4%       | 15.4%  | 23.3%  |
|           | Guru                   | Count                  | 2           | 4      | 6      |
|           |                        | % within Pekerjaan     | 33.3%       | 66.7%  | 100.0% |
|           |                        | % within Vit.D.Pre.Kat | 11.8%       | 30.8%  | 20.0%  |
|           | Pedagang               | Count                  | 5           | 4      | 9      |
|           |                        | % within Pekerjaan     | 55.6%       | 44.4%  | 100.0% |
|           |                        | % within Vit.D.Pre.Kat | 29.4%       | 30.8%  | 30.0%  |
|           | Petani                 | Count                  | 5           | 3      | 8      |
|           |                        | % within Pekerjaan     | 62.5%       | 37.5%  | 100.0% |
|           |                        | % within Vit.D.Pre.Kat | 29.4%       | 23.1%  | 26.7%  |
| Total     | Count                  | 17                     | 13          | 30     |        |
|           | % within Pekerjaan     | 56.7%                  | 43.3%       | 100.0% |        |
|           | % within Vit.D.Pre.Kat | 100.0%                 | 100.0%      | 100.0% |        |

## Chi-Square Tests

|                              | Value              | df | Asymp. Sig. (2-sided) |
|------------------------------|--------------------|----|-----------------------|
| Pearson Chi-Square           | 2.067 <sup>a</sup> | 3  | .559                  |
| Likelihood Ratio             | 2.090              | 3  | .554                  |
| Linear-by-Linear Association | .004               | 1  | .948                  |
| N of Valid Cases             | 30                 |    |                       |

a. 7 cells (87.5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.60.

## Crosstabs

Staging \* Respon Crosstabulation

|                  |                             | Respon  |         | Total  |
|------------------|-----------------------------|---------|---------|--------|
|                  |                             | Negatif | Positif |        |
| Staging          | Count                       | 2       | 2       | 4      |
|                  | Stage IIIA % within Staging | 50.0%   | 50.0%   | 100.0% |
|                  | % within Respon             | 11.1%   | 16.7%   | 13.3%  |
|                  | Count                       | 14      | 9       | 23     |
|                  | Stage IIIB % within Staging | 60.9%   | 39.1%   | 100.0% |
|                  | % within Respon             | 77.8%   | 75.0%   | 76.7%  |
|                  | Count                       | 2       | 1       | 3      |
|                  | Stage IIIC % within Staging | 66.7%   | 33.3%   | 100.0% |
|                  | % within Respon             | 11.1%   | 8.3%    | 10.0%  |
| Total            | Count                       | 18      | 12      | 30     |
| % within Staging | 60.0%                       | 40.0%   | 100.0%  |        |
| % within Respon  | 100.0%                      | 100.0%  | 100.0%  |        |

Chi-Square Tests

|                              | Value             | df | Asymp. Sig. (2-sided) |
|------------------------------|-------------------|----|-----------------------|
| Pearson Chi-Square           | .229 <sup>a</sup> | 2  | .892                  |
| Likelihood Ratio             | .227              | 2  | .893                  |
| Linear-by-Linear Association | .208              | 1  | .648                  |
| N of Valid Cases             | 30                |    |                       |

a. 4 cells (66.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.20.

## LAMPIRAN XI. Uji Komparasi

## T-Test

Group Statistics

|                  | Respon  | N  | Mean    | Std. Deviation | Std. Error Mean |
|------------------|---------|----|---------|----------------|-----------------|
| Ukuran.Tumor.Pre | Negatif | 18 | 10.5500 | 4.45649        | 1.05040         |
|                  | Positif | 12 | 10.3583 | 3.32988        | .96125          |

Independent Samples Test

|                  |                             | Levene's Test for Equality of Variances |      | t-test for Equality of Means |        |                 |                 |                       |   |         |
|------------------|-----------------------------|---|------|------------------------------|--------|-----------------|-----------------|-----------------------|---|---------|
|                  |                             | F                                       | Sig. | t                            | df     | Sig. (2-tailed) | Mean Difference | Std. Error Difference | 95% Confidence Interval of the Difference |         |
|                  |                             |   |      |                              |        |                 |                 |                       | Lower                                     | Upper   |
| Ukuran.Tumor.Pre | Equal variances assumed     | .566                                    | .458 | .127                         | 28     | .900            | .19167          | 1.50988               | -2.90118                                  | 3.28451 |
|                  | Equal variances not assumed |   |      | .135                         | 27.543 | .894            | .19167          | 1.42385               | -2.72715                                  | 3.11048 |