

PERBEDAAN JUMLAH TROMBOSIT SEBELUM DAN SESUDAH KEMOTERAPI NEOADJUVAN PADA PASIEN KANKER PAYUDARA

Tinjauan pada Stadium Lanjut Lokal Subtipe Luminal

Lathifah Laila Ulfa¹, FX Hendriyono², Sasongko Hadi Priyono³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat

²Departemen Patologi Klinik Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat.

³Divisi Onkologi Departemen Ilmu Bedah Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat.

Email korespondensi: onlyulfaaaa@gmail.com

Abstrack: *There are two approaches to treating locally advanced luminal subtypes of breast cancer, that is by providing neoadjuvant chemotherapy and surgery. One of the effects of chemotherapy is myelosuppression. Myelosuppression will reduce production of blood cells both erythrocytes, leukocytes, and platelets. This study aims to determine the differences number of platelets before first cycle and third cycle of neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced with luminal subtypes breast cancer at Ulin Hospital Banjarmasin January-June 2019 Period. Samples were taken by total sampling technique. Data analysis using a paired T-test. There were 17 subjects with locally advanced with luminal subtypes breast cancer who met the exclusion and inclusion criteria. The mean of platelet count before first cycle was 311,706 / uL and before third cycle was 377,764 / uL. Paired T-test results $p = 0.008$ which showed differences from platelet counts before first cycle and thrid cycle neoadjuvant chemotherapy.*

Keywords: *locally advanced subtypes luminal of breast cancer , chemotherapy neoadjuvant, platelets.*

Abstrak: Terdapat dua pendekatan untuk mengobati kanker payudara yang berada pada stadium lanjut lokal yaitu memberikan kemoterapi neoadjuvan serta pembedahan. Salah satu efek dari kemoterapi adalah mielosupresi. Mielosupresi akan menurunkan produksi sel darah baik itu eritrosit, leukosit dan trombosit. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan jumlah trombosit sebelum siklus pertama dan siklus ketiga kemoterapi neoadjuvan pada pasien kanker payudara yang terdiagnosis stadium lanjut lokal subtipe luminal di RSUD Ulin Banjarmasin Januari-Juni 2019. Sampel diambil dengan teknik *total sampling*. Data dianalisis menggunakan uji T berpasangan. Didapatkan sebanyak 17 subjek yang memenuhi kriteria eksklusi dan inklusi. Hasil rerata jumlah trombosit sebelum siklus pertama sebesar 311.706/uL dan siklus ketiga sebesar 377.764/uL. Hasil uji T berpasangan didapatkan $p = 0,008$ yang berarti bahwa terdapat perbedaan bermakna dari jumlah trombosit sebelum siklus pertama dan siklus ketiga kemoterapi neoadjuvan.

Kata-kata kunci: kanker payudara lanjut lokal subtipe luminal, kemoterapi neoadjuvan, trombosit.

PENDAHULUAN

Kanker payudara terjadi karena adanya pertumbuhan tidak terkontrol dari sel abnormal di jaringan payudara baik pada kelenjar susu atau pada salurannya.¹ Tahun 2018 *World Health Organization* (WHO) memperoleh data yang menunjukkan 15% dari semua kematian karena kanker pada kalangan wanita terjadi akibat kanker payudara yaitu sebanyak 627.000 kematian. Tahun 2013 riset kesehatan dasar Indonesia melaporkan jumlah kejadian kanker payudara sebesar 1,4 per 1.000 penduduk. Di Kalimantan Selatan estimasi jumlah kasus kanker payudara tahun 2013 sebesar 1.328 jiwa.^{2,3} Sedangkan tahun 2014 dan 2015 di RSUD Ulin Banjarmasin didapatkan 167 dan 204 kasus kanker payudara.⁴ Berdasarkan stadium kanker payudara di Indonesia angka kejadian pada stadium lanjut lokal (III) merupakan stadium dengan prevalens yang tinggi yaitu 40-60%.⁵ Sedangkan berdasarkan subtipe kanker payudara *Dawood et al* mendapatkan subtipe luminal merupakan subtipe yang banyak ditemukan (Luminal A 65,8% dan luminal B 14,3%) dari empat subtipe lainnya.⁶

Berdasarkan uraian di atas banyak pasien kanker payudara terdiagnosis dalam stadium lanjut lokal subtipe luminal. Oleh karena itu, pengobatan pada keadaan tersebut memerlukan multi-modalitas terapi. Menurut *American Cancer Society*, terdapat dua pendekatan utama untuk mengobati pasien pada stadium tersebut yaitu dengan pemberian kemoterapi dan pembedahan.⁷ Kemoterapi neoadjuvan diberikan sebelum pembedahan yang bertujuan untuk mengecilkan ukuran tumor primer.⁸

Kemoterapi merupakan terapi sistemik sehingga efeknya tidak hanya mengenai sel kanker tetapi efeknya juga dapat mengenai sel normal. Mekanisme toksisitas pada sel normal mirip dengan efek toksisitas yang diinginkan pada sel kanker.⁹ Efek yang paling umum terjadi pada saluran cerna, sumsum tulang, sistem kardiovaskular, paru, hati, ginjal dan sistem saraf.¹⁰

Apabila efek kemoterapi mengenai sumsum tulang akan mengakibatkan mielosupresi. Mielosupresi atau penekanan sumsum tulang berdampak pada penurunan jumlah neutrofil, eritrosit, dan trombosit.¹⁰ Hal ini sejalan dengan hasil yang diperoleh Mimi S pada penelitiannya di RS Abdul Moeloek bulan Januari-Desember 2014. Pada penelitiannya didapatkan 79 dari 94 atau sebanyak 84,043% penderita kanker yang menjalani kemoterapi mengalami penurunan trombosit dengan rata-rata persentase penurunan sebesar 16,59%.¹¹

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah ada perbedaan jumlah trombosit sebelum siklus pertama dan siklus ketiga kemoterapi neoadjuvan pada kanker payudara dengan stadium lanjut lokal subtipe luminal di RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari-Juni 2019.

METODE PENELITIAN

Design penelitian berupa observasional analitik dengan menggunakan metode *retrospective cohort*. Penelitian dilaksanakan di RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari-Juni 2019. Teknik sampling yang digunakan adalah *total sampling*. Populasi mencakup semua pasien kanker payudara yang terdiagnosis dalam stadium lanjut lokal subtipe luminal dan mendapat kemoterapi neoadjuvan di Ruang Edelweis dan Poli Bedah Onkologi RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari-Juni 2019. Subjek penelitian adalah anggota populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

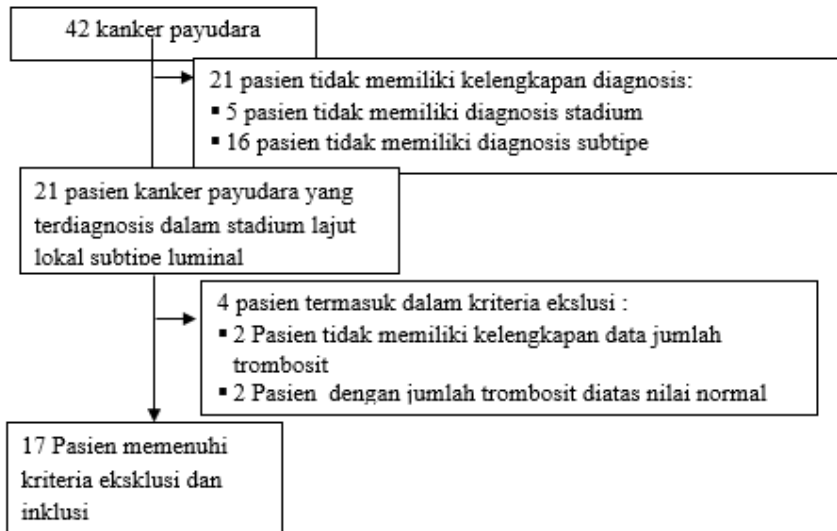
Pasien kanker payudara yang terdiagnosis dalam stadium lanjut lokal subtipe luminal dan mendapat kemoterapi neoadjuvan siklus pertama hingga siklus ketiga di Ruang Edelweis dan Poli Bedah Onkologi RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari-Juni 2019 termasuk dalam kriteria inklusi. Kriteria eksklusi penelitian ini yaitu: (1) Pasien dengan penyakit lain yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan trombosit, (2) Pasien dengan jumlah trombosit dibawah atau diatas nilai normal, (3) Pasien yang tidak memiliki kelengkapan

data selama menjalani kemoterapi neoadjuvan dari siklus pertama hingga ketiga.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Selama penelitian didapatkan 42 pasien kanker payudara menjalani

kemoterapi neoadjuvant. 17 diantaranya merupakan pasien kanker payudara yang terdiagnosis dalam stadium lanjut lokal subtype luminal dan memenuhi kriteria eksklusi dan inklusi sebagai seperti yang terlihat pada gambar 1.



Gambar 1. Bagan Pasien Kanker Payudara Yang Menjalani Kemoterapi Neoadjuvan.

Tabel 1. Karakteristik Pasien Kanker Payudara Yang Terdiagnosis Dalam Stadium Lanjut Lokal Subtipe Luminal

Karakteristik	Jumlah	Proporsi (%)	Rerata ± SB*
Usia (n=17)			
36-46 Tahun	7	41.2	
47-56 Tahun	4	23.5	50± 8.14
57-66 Tahun	6	35.3	
Jenis Kelamin (n=17)			
Perempuan	17	100	
Laki-Laki	-	-	
Stadium Lanjut Lokal (n=17)			
IIIA	-	-	
IIIB	17	100	
IIIC	-	-	
Subtipe Luminal (n=17)			
Luminal A	7	41.2	
Luminal B	10	58.8	
Regimen Obat (n=17)			
Regimen 1: Curacil (5 Flourouracil), Epirubicin, Endoxan (Siklosfosfamid)	10	58.82	
Regimen 2: Brexel (Docetaxel), Epirubicin, Endoxan	7	41.18	

Karakteristik subjek penelitian pada tabel 1 didapatkan rerata usia pasien kanker payudara yang terdiagnosis dalam stadium

lanjut lokal subtype luminal adalah 50 tahun. Distribusi usia banyak berada pada kelompok 36-46 tahun (41.2%) hal tersebut

sama dengan hasil penelitian Ratnwati S dkk yang mendapatkan kanker payudara banyak berada pada kisaran usia 35-45 tahun (32.2%).⁶ Sebanyak 17 pasien kanker payudara (100%) berada pada stadium IIIB. Penelitian ini menunjukkan hal yang sama seperti pada dalam penelitian Anshuman P *et al* yang menunjukkan prevalensi stadium IIIB (60%) lebih banyak daripada prevalensi stadium IIIA (32%).¹² Banyak pasien yang terdiagnosis pada stadium lanjut karena keterlambatan pasien menyadari dan melakukan pemeriksaan di pelayanan kesehatan.¹³ Ditinjau dari subtype sebanyak 7 pasien kanker payudara (41.2%) termasuk kategori subtype luminal A dan 10 pasien kanker payudara (58.8%) termasuk kategori subtype luminal B. Penelitian ini sama dengan hasil penelitian Primariadewi Rustamadji dan Stephani Marisca yang menunjukkan prevalens subtype luminal B 1156 kasus (43,9%) lebih besar dari prevalens luminal A 369 kasus (14,0%).¹⁴

Penentuan subtype pasien kanker payudara berguna untuk memperkirakan prognosis dan per timbangan dalam pemilihan terapi. Subtype luminal A termasuk dalam *low grade*, pertumbuhannya lambat dan cenderung

memiliki prognosis baik. Sedangkan subtype luminal B tumbuh dan prognosinya lebih buruk dari subtype luminal A.¹⁵

Di RSUD Ulin Banjarmasin regimen obat kemoterapi neoadjuvan yang digunakan untuk pasien kanker payudara yang terdiagnosis dalam stadium lanjut lokal subtype luminal terbanyak adalah regimen 1 (5 Flourouracil, Epirubicin, Siklofosfamid) sebesar 58.82% disusul regimen 2 (Docetaxel, Epirubicin, Endoxan) sebesar 41.18%. Regimen yang digunakan merupakan regimen kombinasi baik regimen 1 maupun 2. Pemberian regimen kemoterapi secara kombinasi bertujuan untuk meningkatkan efektifitas obat dalam membunuh mikrometastasis dan mengecilkan ukuran tumor primer.⁸

Data jumlah trombosit yang didapat diuji normalitasnya menggunakan uji Shapirow-Wilk. Hasil uji Shapirow-wilk didapatkan $p = 0,994$ pada jumlah trombosit sebelum siklus pertama kemoterapi neoadjuvan dan $p = 0,580$ pada jumlah trombosit sebelum siklus ketiga kemoterapi neoadjuvan seperti yang terlihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil uji normalitas dan uji T berpasangan

	Rerata (/uL)	SB* (/uL)	Selisih Rerata (/uL)	Nilai p	
				Uji Shapirow- Wilk	Uji T Berpasangan
Jumlah Trombosit Sebelum Siklus Pertama Kemoterapi Neoadjuvan	311.710	± 58.82 0	66.000	0,994	0,008
Jumlah Trombosit Sebelum Siklus Katiga Kemoterapi Neoadjuvan	377.760	± 87.98 0			

Selanjutnya dilakukan uji T berpasangan. Hasil yang diperoleh $p = 0,008$ (tabel 2). Hal tersebut menunjukkan bahwa secara statistik terdapat perbedaan bermakna dari jumlah trombosit sebelum siklus pertama dan siklus ketiga kemoterapi neoadjuvant. Perbedaan bermakna ditunjukkan dengan meningkatnya rerata

jumlah trombosit setelah dua kali pemberian kemoterapi neoadjuvan.

Penelitian ini tidak sesuai hasil penelitian Mimi S yang pada penelitiannya didapatkan jumlah trombosit yang menurun sesudah pemberian kemoterapi. Perbedaan hasil ini kemungkinan terjadi karena subjek penelitian yang tidak cukup banyak. Pada

penelitian Mimi S subjek yang didapatkan sebanyak 94 subjek.¹¹

Penurunan produksi sel darah terjadi melalui efek langsung (*direct*) dan tidak langsung (*indirect*) pada sumsum tulang. Efek langsung terjadi jika obat kemoterapi langsung memberikan efek pada sel darah, sedangkan efek tidak langsung terjadi jika kemoterapi memberikan efek pada faktor pertumbuhan yang diperlukan untuk proliferasi, diferensiasi, pematangan atau pemeliharaan sel hematopoietik.¹⁶ Menurunnya jumlah trombosit setelah kemoterapi disebabkan oleh hypoplasia sumsum tulang, destruksi trombosit yang berlebih, pelepasan mediator toksik ke dalam sumsum tulang, sekuestrasi trombosit di limpa, penghambatan faktor pertumbuhan trombosit dan apoptosis megakariosit.^{10,17}

Pada penelitian Elin dkk, tidak ditemukan pasien yang mengalami trombositopenia setelah pemberian kemoterapi. Sebaliknya, terdapat 40% (29/73) pasien mengalami kenaikan jumlah trombosit. Sebanyak 14 pasien mengalami kenaikan jumlah trombosit hingga di atas 500.000/uL dengan jumlah tertinggi mencapai 885.000/uL.¹⁸

Pada penelitian ini tidak didapatkan adanya pengaruh kemoterapi terhadap penekanan sumsum tulang setelah pemberian dua kali kemoterapi neoadjuvan. Sehingga jumlah trombosit yang didapatkan tidak mengalami penurunan. Sebaliknya, pada penelitian ini terjadi peningkatan jumlah trombosit setelah pemberian kemoterapi. Pada keadaan seperti ini peningkatan jumlah trombosit kemungkinan disebabkan karena adanya kelebihan memproduksi sitokin proinflamasi, seperti IL 6, 1, 2, 11, 8 dan TNF.^{19,20} Beberapa sitokin proinflamasi mampu mengaktifasi trombopoietin yang merupakan pengatur utama dalam produksi trombosit. IL 6 adalah sitokin yang banyak berperan dalam terjadinya trombositosis pada tumor padat. Sel kanker mampu mesekresikan IL 6. IL 6 selanjutnya akan merangsang sel hepar untuk memproduksi

trombopoietin. Trombopoietin kemudian menstimulasi sumsum tulang. Sehingga produksi trombosit meningkat.²¹

Terjadinya trombositosis merupakan salah satu manifestasi klinis yang dapat muncul pada keganasan. Terjadinya peningkatan jumlah trombosit karena sel kanker mampu memproduksi dan mengeluarkan G-CSF dan GM-CSF ke aliran darah sehingga terjadilah proses megakariopoiesis diikuti dengan proses trombopoiesis.²²

Pelepasan sitokin oleh sel kanker seperti yang telah dijelaskan sebelumnya dapat dicurigai sebagai proses sindrom paraneoplastik. Sindrom paraneoplastik merupakan sindrom klinis yang terjadi ketika tumor menyebabkan kerusakan pada organ atau sistem yang tidak terkait secara fisik ke tumor atau metastasisnya. Sindrom ini adalah kumpulan gejala akibat dari zat yang dihasilkan oleh tumor.²³ Zat ini bekerja pada organ target sehingga menimbulkan gejala. Sebagian besar zat ini adalah hormon polipeptida, auto antibodi, faktor pertumbuhan dan sitokin.²⁴

PENUTUP

Dapat disimpulkan secara statistik terdapat perbedaan bermakna ($p= 0,008$) jumlah trombosit sebelum siklus pertama dan siklus ketiga kemoterapi neoadjuvan pada pasien kanker payudara yang terdiagnosis dalam stadium lanjut lokal subtype luminal periode Januari-Juni 2019. Perbedaan bermakna tersebut berupa peningkatan jumlah trombosit meskipun secara klinis jumlah trombosit masih dalam batas nilai normal. Sehingga pada penelitian ini tidak didapatkan adanya pengaruh kemoterapi terhadap penekanan sumsum tulang setelah dua kali pemberian kemoterapi neoadjuvan. Peningkatan jumlah trombosit kemungkinan disebabkan oleh pelepasan sitokin seperti IL 6. Hal ini dapat dikaitkan dengan adanya sindrom paraneoplastik.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan waktu yang lebih panjang dan subjek penelitian yang lebih banyak serta

siklus kemoterapi yang lebih panjang untuk mengetahui pengaruh pemberian kemoterapi pada jumlah trombosit. Selanjutnya dapat dilakukan pengukuran substansi seperti IL 6 untuk mengetahui apakah pada pasien kanker payudara yang mengalami kenaikan jumlah trombosit disertai dengan peningkatan kadar IL 6.

DAFTAR PUSTAKA

1. Dey B, Kumar A. A review article on breast cancer. *IJPRR Human Journals*.2018;11:285.
2. World Health Organization. Breast cancer. 2015 [cited 2018 nov 26]. Available from:<https://www.who.int/cancer/prevention/diagnosis-screening/breast-cancer/en/>.
3. Pusat Data Informasi Kesehatan RI. Situasi Penyakit Kanker. Jakarta: Kementrian kesehatan RI. 2015;8-9.
4. Dohamis FG, Prenggono MD, Marisa D. The amount of lymphocyte before and after chemoteraphy in breast cancer at Ulin General Hospital Banjarmasin. *Berkala Kedokteran*. 2017; 13:126.
5. Khotimah S, A Soeharti, Gondhowiardjo, C Evert D, Poetriya, Djoeban Z. Kemoradiasi neoadjuvan pada kanker payudara lanjut lokal. *Radioterapi dan Onkologi Indonesia*. 2011; 2:2.
6. Soediro R, Nugroho RS, A Soehartati, Gondhowiardjo, Djoerban Z, C Evert D, Poetiray. Karakteristik subtype kanker payudara berdasarkan status hormonal dan Her-2. *Radioterapi dan Onkologi Indonesia*. 2010; 1:45.
7. American Cancer Society. Treatment of breast cancer stage I-III. 2018 [cited 2018 nov 26]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/treatment/treatment-of-breast-cancer-by-stage/treatment-of-breast-cancer-stages-i-iii.html>.
8. Anjum F, Raxvi N, Masood MA. Breast cancer therapy: a mini review. *MOJ Drug Design Development & Therapy*. 2017; 1:1.
9. Chu CS, Rubin SC. Basic Principles of Chemotheraphy. In: Saia PJD, Creasman T, Mannel RS, McMeekin S, Mutch DG. *Clinical gynecology oncology*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier. 2018; p. 464.
10. Campagna MC. Chemotheraphy complications. *Hospital Medicine Clinics*. 2016; 5: 402,405-6.
11. Sugiarti M. Pengaruh khemoterapi terhadap jumlah trombosit pasien penderita kanker di RS Abdul Moeloek Provinsi Lampung. *Jurnal Analisis Kesehatan*. 2015; 4:452.
12. Panda A, Dasi SK, Gupta TR, Kesari GS, Sen S. Loco-regionally advance breast cancer: evaluation of management of breast cancer with special reference to multimodal approach. *Int J Res Med Sci*. 2016;4:4767.
13. Bran SG. Blood and bone marrow toxicity biomarkers. In: Gupta RC. *Biomarkers in toxicology*. USA: Elsevier, 2014;p.404.
14. Rustamadji P, Marisca S. Karakteristik histopatologik dan imunofenotipik kanker payudara Di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta, Indonesia. *Medicinus*. 2017; 06:66-72.
15. Feng Y, Spezia M, Huang S, et al. Breast cancer development and progression risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes & Disease*. 2018; 5:82-3.
16. Bran SG. Blood and bone marrow toxicity biomarkers. In: Gupta RC. *Biomarkers in toxicology*. USA: Elsevier, 2014;p.404.
17. Raj SV. Management of chemoteraphy induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents. *Hemtology*. 2009; 4:27.

18. Sukandar EY, Hartini S, Rizkita P. Evaluasi reaksi obat merugikan pada pasien kemoterapi kanker payudara di salah satu rumah sakit di Bandung. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2014;12:190-1.
19. Krishnan K. Secondary thrombocytosis. 2018 Dec 24 [cited 2019 sep 30]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/206811-overview#a5>.
20. Bester J, Pretorius E. Effects of IL-1 β , IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity. *Scientific Reports*. 2016; 32188:1-2.
21. L Rebecca, Stone, Nick AM, McNeisch LA, Balkwill F, Han HD, Miller JB, et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;7:614.
22. Plantureux L, Mege D, Crescence L, George FD, Dubois C, Dubois LP. Impacts of cancer on platelet production, activation and education and mechanisms of cancer associated thrombosis. *Cancers*;10:3.
23. P Rodríguez L, S Yurgaky J, R Otero W, Faizal M. A review of paraneoplastic syndromes in gastrointestinal tumors. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2017;32(3):226.
24. Bilynsky BT, Dzhus MB, Litvinyak RI. The conceptual and clinical problems of paraneoplastic syndrome in oncology and internal medicine. *Exp Oncol*. 2015;37(2):82.

