

Dampak Penundaan Jadwal Kemoterapi Terhadap Rekurensi Pada Pasien Kanker Payudara

Impact of Delaying the Schedule of Chemotherapy on Recurrence in Breast Cancer Patients

Walit Ukhri Mukrinin¹, Arief Nurrochmad^{2*}, Fita Rahmawati²

¹ Program Pascasarjana Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

² Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Arief Nurrochmad: Email: ariefnr@ugm.ac.id

Submitted: 16-06-2022

Revised: 17-08-2022

Accepted: 22-08-2022

ABSTRAK

Kemoterapi merupakan modalitas pengobatan utama pada kanker payudara bersama dengan operasi dan radioterapi. Kemoterapi memberikan manfaat dalam peningkatan ketahanan hidup pasien, namun manfaat tersebut dipengaruhi oleh kepatuhan terhadap jadwal kemoterapi. Dampak prognostik negatif dari keterlambatan dosis kemoterapi ini dapat berpengaruh pada hasil ketahanan hidup. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui gambaran penundaan jadwal kemoterapi (alasan dan durasi penundaan) serta hubungan penundaan jadwal kemoterapi dan durasi penundaan terhadap kejadian rekurensi. Penelitian ini menggunakan desain kohort retrospektif yang melibatkan 138 pasien wanita kanker payudara stadium awal (stadium I-II B) yang menerima kemoterapi. Eksposur dalam penelitian adalah penundaan jadwal kemoterapi dan durasi penundaan, sedangkan luaran penelitian adalah rekurensi kanker payudara. Data penelitian diperoleh dari rekam medik pasien di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Analisis penelitian menggunakan metode *Chi-square*, *Kaplan-Meier* serta *Cox-regression* untuk mengetahui *Hazard Ratio* dengan tingkat kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penundaan jadwal kemoterapi pada pasien kanker payudara berhubungan dengan meningkatkan resiko rekurensi (HR 4,718; 95% CI: 1,533-14,520, *log rank tes* $p=0,003$). Sementara durasi penundaan jadwal kemoterapi ≤ 7 hari dan >7 hari tidak berhubungan dengan peningkatan resiko kejadian rekurensi (HR 1,001; 95% CI: 0.307-3,260, *log rank tes* $p=0,999$). Pengendalian ketepatan jadwal kemoterapi harus dapat dilakukan bila memungkinkan agar pengobatan menjadi optimal.

Kata kunci: Kanker Payudara; Kemoterapi; Penundaan Jadwal; Rekurensi.

ABSTRACT

Chemotherapy is the main treatment modality for breast cancer along with surgery and radiotherapy. Chemotherapy provides benefits in increasing patient survival, but these benefits are influenced by adherence to the chemotherapy schedule. This negative prognostic impact of delayed chemotherapy dose may affect survival outcomes. The purpose of this study was to describe the delay in chemotherapy schedule (reason and duration of delay) and the relationship between delay in chemotherapy schedule and duration of delay on recurrence events. This study used a retrospective cohort design, involving 138 female patients with early-stage breast cancer (stage I-II B) receiving chemotherapy. Exposures in this study were delays in chemotherapy schedule and duration of delay, while the study outcome was breast cancer recurrence. The research data were obtained from the patient's medical records at Dr. RSUP. Sardjito Yogyakarta. The research analysis used the Chi-square, Kaplan-Meier and Cox-regression methods to determine the Hazard Ratio with a 95% confidence interval. The results showed that delaying chemotherapy schedules in breast cancer patients was associated with an increased risk of recurrence (HR 4.718; 95% CI: 1.533-14.520, log rank test $p=0.003$). Meanwhile, the duration of delay in chemotherapy schedule ≤ 7 days and >7 days was not associated with the risk of recurrence (HR 1.001; 95% CI: 0.307-3.260, log rank test $p=0.999$). Control of the accuracy of the chemotherapy schedule be carried out whenever possible so that treatment is optimal.

Keywords: Breast cancer; Chemotherapy; Schedule Delay; Recurrence.

PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah salah satu jenis kanker yang sangat menakutkan bagi perempuan di seluruh dunia, juga di Indonesia serta menyebabkan jumlah kematian terbesar terkait kanker diantara wanita. Sekitar 2,1 juta wanita mengalami setiap tahun, pada tahun 2018 diperkirakan wanita meninggal karena kanker payudara yaitu sekitar 15% dari semua kematian akibat kanker dikalangan wanita. Berdasarkan data *Global Cancer Observatory* tahun 2019, di Indonesia kanker payudara menyumbang kasus paling banyak yaitu sekitar 16,7% di antara jenis kanker yang lainnya (WHO, 2019).

Beberapa tahun terakhir, paradigma pengobatan untuk kanker payudara telah berkembang, dan pengenalan agen sitotoksik baru telah menjadikan kemoterapi sebagai modalitas pengobatan utama untuk kanker payudara bersama dengan operasi dan radioterapi (Gunasekaran dkk., 2020). Sebuah penelitian multisenter di pusat onkologi Amerika Serikat melaporkan bahwa sekitar 1.243 pasien (24,9%) dari 19,898 pasien yang menerima kemoterapi mengalami penundaan jadwal kemoterapi (Lyman dkk., 2003). Penelitian lainnya melaporkan bahwa 8,2% dari 47.159 pasien dari database onkologi Amerika Serikat memiliki durasi kemoterapi yang diperpanjang 17 hari akibat penundaan jadwal kemoterapi (Wu dkk., 2009). Alasan paling umum untuk penundaan jadwal kemoterapi adalah neutropenia (44%), trombositopenia (16%) dan alasan lainnya yaitu nyeri, infeksi, dehidrasi, mual muntah, LFT yang meningkat dan kelelahan (Kogan dkk., 2019).

Manfaat dari kemoterapi untuk kelangsungan hidup pada pasien kanker payudara ditunjukkan oleh 123 studi meta-analisis yang melaporkan penurunan 21% dalam mortalitas (RR 0,79, 95% CI: 0,72-0,85) dengan kenaikan 10 tahun absolut 6,5% di antara 100.000 pasien. Namun, evaluasi dari uji klinis acak menunjukkan manfaat kemoterapi dipengaruhi oleh kepatuhan yang ketat terhadap jadwal kemoterapi (Gunasekaran dkk., 2020). Sebuah penelitian telah melaporkan bahwa pasien yang mengalami penundaan jadwal kemoterapi memiliki resiko kematian 2,34 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami penundaan jadwal kemoterapi (HR 2,34, 95% CI: 1,03-5,32; $p=0,043$) (Gunasekaran dkk., 2020). Sedangkan beberapa penelitian lain menyakatakan bahwa penundaan jadwal kemoterapi ≤ 7 hari dan >7 hari tidak berpengaruh terhadap *event free survival* dan *overall survival* pada pasien kanker payudara (Motzer dkk., 1990; Denduluri dkk., 2018; Liutkauskiene dkk., 2018). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui gambaran penundaan jadwal kemoterapi (alasan dan durasi penundaan) serta hubungan penundaan jadwal kemoterapi dan durasi penundaan terhadap kejadian rekurensi pada pasien kanker payudara.

METODE

Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian observasional analitik dengan desain kohort retrospektif. Tempat penelitian dilakukan di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dengan melihat data rekam medik pasien periode bulan januari 2017-Desember 2021.

Subyek Penelitian

Subyek penelitian dikelompokkan melibatkan 138 pasien kanker payudara yang memenuhi kriteria inklusi yaitu pasien kanker payudara stadium awal (stadium I-IIIB), usia ≥ 18 tahun, menerima kemoterapi berbasis antrasiklin, berbasis taxan atau kombinasi antrasiklin dengan taxan, data rekam medis yang lengkap. Subyek penelitian dikelompokkan menjadi dua kelompok yaitu 63 pasien kanker payudara dengan penundaan jadwal kemoterapi dan 75 pasien kanker payudara tanpa penundaan jadwal kemoterapi. Kemudian pasien kanker payudara yang mengalami penundaan jadwal kemoterapi dikelompokkan berdasarkan durasi penundaan jadwal kemoterapi yaitu ≤ 7 hari dan >7 hari. Sedangkan kriteria eksklusinya adalah pasien dengan kanker berulang dan perubahan rejimen kemoterapi selama pengobatan. Penelitian ini sudah mendapatkan *ethical approval* dari Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Ref: KE/FK/1151/EC/2021.

Pengumpulan Data

Pengambilan sampel dilakukan dengan tehnik *consecutive sampling*. Data rekurensi diperoleh melalui rekam medik pasien saat melakukan kontrol rutin.

Outcome Clinic/ Luaran Terapi

Luaran klinis yang diamati pada penelitian ini adalah terjadinya kekambuhan pada pasien kanker payudara, baik yang mengalami penundaan jadwal kemoterapi maupun yang tidak. Rekurensi atau kekambuhan didefinisikan sebagai sel kanker payudara yang tumbuh kembali setelah terapi inisial selesai. Kekambuhan kanker payudara ini dapat terjadi beberapa bulan atau tahun setelah terapi inisial. Sel kanker tersebut bisa kembali di tempat yang sama, atau bisa menyebar ke area lain di tubuh pasien (Mayo Clinic, 2019). Waktu terjadinya rekurensi ditentukan dari *follow up* minimal 1 tahun pertama setelah mendapatkan terapi.

Analisis Statistik

Data sosiodemografi disajikan secara deskriptif. Untuk mengetahui hubungan penundaan jadwal kemoterapi dan durasi penundaan terhadap kejadian rekurensi digunakan uji *Chi-square*. Sementara hubungan antara penundaan jadwal kemoterapi dan durasi penundaan dengan waktu rekurensi menggunakan analisis *survival Kaplan-Meier* dengan membandingkan *mean recurrence*, sedangkan untuk mengetahui *hazard ratio* digunakan analisis *Cox-regression*. Dalam analisis *Kaplan-Meier* terdapat kurva *survival* untuk melihat rata-rata waktu ketahanan hidup pasien kanker dan uji *log rank*. Asumsi *proportional hazard* (PH) terpenuhi bila garis *survival* pada kurva *Kaplan-Meier* tidak saling berpotongan dan nilai *p* kurang dari 0,05 (Sinaga, 2016). Uji statistik penelitian ini menggunakan uji *Statistical Package for the Social Science* (SPSS).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Subjek Penelitian

Gambaran karakteristik pasien kanker payudara sebagai subjek penelitian meliputi usia, *Body Mass Index* (BMI), stadium kanker, subtype molekuler kanker, jenis kemoterapi, modalitas pengobatan serta alasan penundaan jadwal kemoterapi yang dikelompokkan berdasarkan penundaan jadwal kemoterapi secara detail dijelaskan pada Tabel I.

Diantara 138 pasien, sebanyak 45,7% (63) pasien mengalami penundaan jadwal kemoterapi. Pasien mengalami setidaknya satu kali penundaan jadwal kemoterapi. Sebagian besar pasien mengalami penundaan jadwal kemoterapi untuk alasan medis yaitu 26,1% (36), alasan non medis 8,0% (11) pasien serta kombinasi alasan medis dan non medis sebesar medis 11,6% (16) pasien. Penelitian ini menunjukkan bahwa ada beberapa alasan untuk menunda jadwal kemoterapi, tetapi dari semua penjadwalan ulang siklus terjadi karena toksisitas darah/sumsum tulang diikuti oleh kombinasi alasan medis dan non medis serta alasan jadwal sosial pasien. Dalam penelitian ini, kriteria gejala toksisitas darah/sumsum tulang termasuk leukopenia, neutropenia, anemia dan trombositopenia. Beberapa penelitian telah melaporkan efek toksisitas dari beberapa rejimen kemoterapi yang menyebabkan penundaan jadwal kemoterapi. Penelitian (Mavroudis dkk., 2016) melaporkan bahwa pasien yang menerima rejimen FEC-D mengalami toksisitas hematologi sebanyak 1,0% dan toksisitas non hematologi sebanyak 0,8%, sedangkan pasien yang menerima rejimen TC mengalami toksisitas hematologi sebanyak 0,5% dan toksisitas non hematologi 0,4%. Efek toksisitas ini menyebabkan keterlambatan siklus kemoterapi. Neutropenia grade 3-4 lebih sering terjadi pada rejimen TC yaitu sebanyak 32,4% dibandingkan dengan rejimen FEC-D yaitu 10,5%. Selain itu, penelitian lain juga melaporkan bahwa efek toksisitas hematologi dari rejimen TC dan EC-P yaitu masing-masing 58,3% dan 56,2%. Kelompok rejimen EC-P lebih sering mengalami penundaan dosis secara signifikan dibandingkan dengan kelompok TC (0,5% versus 1,9%; $p=0,038$) (Yu dkk., 2021). Sementara penelitian lain menyatakan bahwa insiden toksisitas gastrointestinal dan hematologi grade 1-4 dan 3-4 secara signifikan lebih tinggi di antara pasien yang menerima kombinasi taxan dan antrasiklin (Zheng dkk., 2015).

Penelitian (Gadisa dkk., 2020) melaporkan bahwa sebanyak 41,8% (61) pasien dari 146 pasien mengalami penundaan dosis kemoterapi setidaknya satu kali karena disebabkan oleh toksisitas obat kemoterapi yang menyebabkan keterlambatan pengobatan sekitar 35,6%. Toksisitas obat kemoterapi menyebabkan 95 siklus tertunda, dimana neutropenia berkontribusi pada penundaan 89 (93,7%) siklus. Toksisitas hematologi termasuk leukopenia sebanyak 46,6%, neutropenia 40,4%, anemia 21,2% dan trombositopenia 3,4%. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian ini, dimana penundaan siklus kemoterapi sebagian besar terjadi karena toksisitas hematologi.

Tabel I. Karakteristik Pasien Kanker Payudara Berdasarkan Jadwal Kemoterapi

Karakteristik demografi dan klinis	Jadwal Kemoterapi		N (%)	P
	Tidak Tertunda	Tertunda		
Usia				
< 50	34	31	65 (47,1)	0,650
≥ 50	41	32	73 (52,9)	
BMI				
<18,5 (underweight)	10	5	15 (10,9)	0,294
≥18,5 - 29,9 (normal)	52	51	103 (74,6)	
≥ 30 (Obesitas)	13	7	20 (14,5)	
Stadium Kanker				
Stadium IA	0	1	1 (0,7)	0,407
Stadium IIA	16	10	26 (18,8)	
Stadium IIB	59	52	111 (80,4)	
Subtipe Molekuler Kanker				
ER+ Her2-	34	30	64 (46,4)	0,120
ER+ Her2+	1	2	3 (2,2)	
ER- Her2+	20	8	28 (20,3)	
ER- Her2-	3	0	3 (2,2)	
Tripel Positif	8	12	20 (14,5)	
Tripel Negatif	9	11	20 (14,5)	
Jenis Kemoterapi				
Antrasiklin	2	5	7 (5,1)	0,214
Taxan	21	12	33 (23,9)	
Antrasiklin + Taxan	52	46	98 (71,0)	
Modalitas pengobatan				
Neoadjuvant	0	5	5 (3,6)	0,018*
Adjuvant	75	58	133 (96,4)	
Alasan Penundaan Jadwal				
Tanpa Penundaan	75	0	75 (54,3)	0,000*
Alasan Medis	0	36	36 (26,1)	
Alasan Non Medis	0	11	11 (8,0)	
Medis dan non medis	0	16	16 (11,6)	

Keterangan: Analisis menggunakan metode *Chi-square*; *signifikan secara statistik ($p < 0,05$)

Hubungan Penundaan Jadwal Kemoterapi Terhadap Rekurensi Pada Pasien Kanker Payudara

Berdasarkan (Tabel II) dapat dilihat bahwa persentase kejadian rekurensi atau kekambuhan paling banyak terjadi pada pasien yang mengalami penundaan jadwal kemoterapi yaitu 20,6% dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami penundaan jadwal kemoterapi yaitu 5,3%. Berdasarkan nilai *Odds Ratio* dapat disimpulkan bahwa pasien yang mengalami penundaan jadwal kemoterapi memiliki resiko rekurensi 4,615 kali lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami penundaan jadwal kemoterapi (OR 4,615, 95% CI: 1,421-14,983, $p=0,006$).

Selain menyebabkan resiko kejadian rekurensi yang lebih besar pada pasien kanker payudara, penundaan jadwal kemoterapi juga berhubungan dengan waktu terjadinya rekurensi yang berkaitan dengan progresivitas kanker. Pada (Tabel III) dapat dilihat bahwa *mean recurrence time* (rerata waktu kekambuhan) sebesar 59 ± 4 bulan pada pasien yang mengalami penundaan jadwal kemoterapi dan 83 ± 2 bulan pada pasien yang tidak mengalami penundaan jadwal kemoterapi. Hal ini menunjukkan terdapat perbedaan *mean recurrence time* yang signifikan yaitu sebesar 24 bulan atau sebesar 2 tahun, sehingga penundaan jadwal kemoterapi secara signifikan dapat menyebabkan terjadinya resiko rekurensi yang lebih cepat pada pasien kanker payudara (HR 4,718, 95% CI: 1,533-14,520, *log rank* $p=0,003$).

Tabel II. Proporsi Kejadian Rekurensi Pada Pasien Kanker Payudara Berdasarkan Jadwal Kemoterapi

Kelompok pasien berdasarkan jadwal kemoterapi	Jumlah subjek (%)	Rekurensi			
		Ya (%)	Tidak (%)	<i>p-value</i>	OR (95% CI)
Tertunda	63 (45,7)	13 (20,6)	50 (79,4)	0,006	4,615 (1,421-14,983)
Tidak tertunda	75 (54,3)	4 (5,3)	71 (94,7)		

Keterangan: Analisis *Chi-square*; signifikan secara statistik ($p < 0,05$); OR: *Odds Ratio*; CI: *Cofidence Interval*

Tabel III. Estimasi Waktu Rekurensi dan Ketahanan Hidup Pada Pasien Kanker Payudara Berdasarkan Jadwal Kemoterapi

Kelompok pasien berdasarkan jadwal kemoterapi	Estimasi Waktu Rekurensi		
	<i>Mean Recurrence Time (Bulan)</i>	<i>Log rank p-value</i>	HR (95% CI)
Tertunda	59±4	0,003	4,718 (1,533-14,520)
Tidak tertunda	83±2		

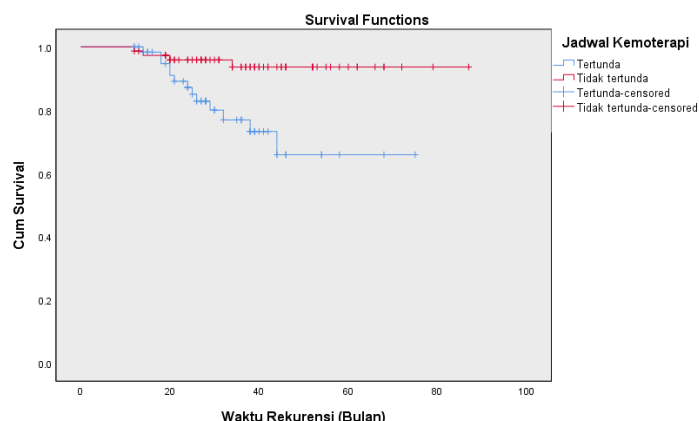
Keterangan: Analisis *Kaplan-Meier* dan *Cox Regression*; signifikan secara statistik ($p < 0,05$); HR: *Hazard Ratio*; CI: *Cofidence Interval*

Melalui kurva *Kaplan-Meier* pada (Gambar 1), terlihat bahwa kedua garis *survival* saling berpotongan antara kelompok yang mengalami penundaan jadwal kemoterapi dan kelompok yang tidak mengalami penundaan jadwal kemoterapi, maka asumsi PH tidak terpenuhi.

Menurut model *Skipper-Schabel-Wilcox*, pertumbuhan sel mengikuti kinetika orde pertama: pertumbuhan tumor bersifat eksponensial dan kemoterapi sitotoksik menghilangkan fraksi sel yang konstan. Hukum *Skipper* yang kedua adalah bahwa persentase sel yang terbunuh oleh dosis obat tertentu adalah konstan, oleh karena itu peningkatan linear dalam dosis menyebabkan peningkatan log dalam pembunuhan sel. Hukum *kill* dikenal sebagai *kill 'log'* karena pecahan konstan adalah jumlah logaritmik yang konstan. Hukum *log-kill* *Skipper* menunjukkan bahwa dosis berikutnya memiliki hasil yang semakin berkurang; beberapa sel terakhir yang tersisa adalah yang paling sulit dihilangkan. Sedangkan hipotesis *Norton-Simon* menyatakan bahwa tingkat kematian sel kanker sebagai akibat dari pengobatan sitotoksik berbanding lurus dengan tingkat pertumbuhan tumor pada saat pemberiannya. Karena kinetika *Gompertzian* berlaku, pertumbuhan sel tumor akan meningkat diantara siklus-siklus kemoterapi, yang berarti bahwa penundaan sementara akan menghasilkan penekanan pertumbuhan kembali tumor yang lebih efektif (West dan Newton, 2018). Penundaan jadwal kemoterapi menyebabkan berkurangnya intensitas dosis kemoterapi yang diterima oleh pasien. Dalam praktek klinis berkurangnya intensitas dosis kemoterapi disebabkan oleh efek toksisitas dari obat kemoterapi, sebagian besar penelitian mendukung pentingnya mempertahankan intensitas dosis penuh dalam kemoterapi neoadjuvan dan adjuvan. Hubungan penundaan jadwal kemoterapi yang signifikan terhadap rekurensi pada pasien kanker payudara dalam penelitian ini, sejalan dengan sebuah hasil penelitian yang dilakukan oleh (Qi dkk., 2020) yang menyatakan bahwa pasien yang menerima intensitas dosis kemoterapi <80% memiliki *Disease Free Survival* yang lebih buruk (HR=1,97; 95% CI: 1,14-3,42; $p=0,02$), tidak hanya rekurensi bahkan penundaan jadwal kemoterapi juga dapat meningkatkan mortalitas pada pasien kanker payudara (HR 3,3, 95% CI: 1,2-8,5; $p=0,016$) (Liutkauskiene dkk., 2018). Berdasarkan hasil penelitian ini, penundaan jadwal kemoterapi dapat menjadi faktor prognostik independen pada pasien kanker payudara. Oleh karena itu, penting untuk melakukan pengendalian ketepatan jadwal kemoterapi agar pengobatan menjadi optimal pada pasien kanker payudara.

Hubungan Durasi Penundaan Jadwal Kemoterapi Terhadap Rekurensi Pada Pasien Kanker Payudara

Penelitian ini membagi pasien kanker payudara yang mengalami penundaan jadwal kemoterapi menjadi dua kelompok berdasarkan durasi penundaan jadwal kemoterapi ≤ 7 hari dan > 7 hari. Analisis durasi penundaan jadwal kemoterapi terhadap rekurensi melibatkan 63 pasien yang



Gambar 1. Kurva Survival Kaplan-Meier Log rank Penundaan Jadwal Terhadap Rekurensi

mengalami penundaan jadwal kemoterapi. Sebanyak 28,6% pasien mengalami penundaan jadwal ≤ 7 hari dan 71,4% pasien mengalami penundaan jadwal > 7 hari.

Berdasarkan hasil analisis pada (Tabel IV) dapat dilihat bahwa jumlah pasien yang mengalami rekurensi lebih tinggi pada pasien dengan penundaan jadwal > 7 hari yaitu sebesar 20% (9 pasien) dibandingkan pasien dengan penundaan jadwal ≤ 7 hari yaitu sebesar 22,2% (4 pasien). Berdasarkan hasil analisis, durasi penundaan jadwal ≤ 7 hari dan > 7 hari tidak berhubungan terhadap resiko terjadinya rekurensi (OR 0,875, 95% CI: 0,231-3,308, $p=1,000$).

Berdasarkan hasil analisis pada (Tabel V) menggunakan metode *Kaplan-Meier* dengan kurva *survival* sebagai estimasi rata-rata waktu rekurensi pasien kanker payudara dan uji *log rank*. Estimasi *mean recurrence time* pada pasien dengan penundaan jadwal ≤ 7 hari sebesar 45 ± 3 bulan dan 61 ± 4 bulan pada pasien dengan penundaan jadwal > 7 hari. Walaupun demikian durasi penundaan jadwal kemoterapi ≤ 7 hari dan > 7 hari tidak berhubungan signifikan dengan resiko terjadinya rekurensi yang lebih cepat (HR 1,001, 95% CI: 0,307-3,260, *log rank* tes $p=0,999$).

Pada penelitian ini, tidak didapatkan hubungan antara durasi penundaan jadwal kemoterapi dengan rekurensi pada pasien kanker payudara. Sejalan dengan hasil penelitian ini mengenai durasi penundaan jadwal kemoterapi ≤ 7 hari dan > 7 hari yang tidak berhubungan dengan kejadian rekurensi, hasil penelitian (Motzer dkk., 1990) menyatakan bahwa penundaan ≤ 7 hari tidak berpengaruh pada *event free survival* pasien kanker payudara.

Beberapa penelitian lain juga telah melaporkan terkait hubungan durasi penundaan jadwal kemoterapi terhadap *overall survival* pasien kanker payudara. Penelitian (Denduluri dkk., 2018) menyatakan bahwa durasi penundaan < 7 hari dan ≥ 7 hari diantara pasien kanker payudara tidak berhubungan dengan mortalitas pasien kanker payudara. Begitu pula dengan penelitian (Liutkauskiene dkk., 2018) juga menyatakan bahwa durasi penundaan ≤ 7 hari dan > 7 tidak berhubungan dengan *overall survival* pasien kanker payudara ($p=0,93$). Sepertinya durasi penundaan 7 hari terlalu pendek untuk memiliki efek prognosis negatif pada pasien kanker payudara. Hasil penelitian ini menunjukkan penundaan singkat 7 hari dapat diterima untuk mengatasi toksisitas obat kemoterapi pada pasien kanker payudara.

Usia, *Body Mass Index* (BMI), stadium kanker, subtype molekuler kanker, jenis kemoterapi serta modalitas pengobatan merupakan faktor resiko atau prognostik penting pada kanker payudara (Cianfrocca dan Goldstein, 2004). Berdasarkan hubungan karakteristik pasien kanker payudara terhadap rekurensi pada tabel VI, usia pasien kanker payudara pada penelitian ini sebagian besar berusia ≥ 50 tahun (52,9%) dengan BMI normal (74,6%). Rekurensi terbanyak terjadi pada pasien dengan BMI normal ($\geq 18,5 - 29,9$) yaitu 12,6%. Menurut (Chen dkk., 2016) pasien wanita kanker payudara ≥ 50 tahun memiliki resiko rekurensi dan kematian yang lebih cepat dibandingkan dengan pasien kanker payudara yang usia muda. Sedangkan menurut (Wong dkk., 2018) pasien kanker usia muda memiliki faktor penentu prognostik yang lebih buruk untuk kanker payudara. Sementara itu, penelitian dari (Sun dkk., 2018) pengaruh BMI pada prognosis kanker payudara masih kontroversial, mekanismenya mungkin bahwa pasien pascamonopause dengan BMI abnormal meningkatkan

Tabel IV. Proporsi Kejadian Rekurensi Pada Pasien Kanker Payudara Berdasarkan Durasi Penundaan Jadwal Kemoterapi

Kelompok pasien berdasarkan durasi penundaan	Jumlah subjek (%)	Rekurensi		
		Ya (%)	Tidak (%)	<i>p-value</i> OR (95% CI)
≤7 hari	18 (28,6)	4 (22,2)	14 (77,8)	1,000 (0,231-3,308)
>7 hari	45 (71,4)	9 (20,0)	36 (80,0)	

Keterangan: Analisis Fisher Exact Test; tidak signifikan secara statistik ($p>0,05$); OR: Odds Ratio; CI: Confidence Interval

Tabel V. Estimasi Waktu Rekurensi Pada Pasien Kanker Payudara Berdasarkan Durasi Penundaan Jadwal Kemoterapi

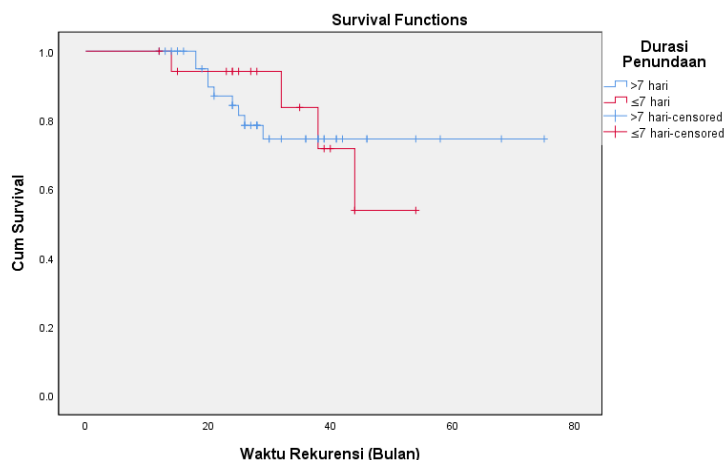
Kelompok pasien berdasarkan durasi penundaan	Estimasi Waktu Rekurensi		
	Mean Recurrence Time (Bulan)	Log rank <i>p-value</i>	HR (95% CI)
≤7 hari	45±3	0,999	1,001
>7 hari	61±4		(0,307-3,260)

Keterangan: Analisis Kaplan-Meier dan Cox regression; tidak signifikan secara statistik ($p>0,05$); HR (Harzard Ratio); CI (Confidence Intervaral)

Tabel VI. Hubungan Karakteristik Pasien Kanker Payudara Terhadap Rekurensi

Karakteristik demografi dan klinis	Total Jumlah N=138 (%)	Rekurensi		<i>p-value</i>
		Ya N (%)	Tidak N (%)	
Usia				
< 50	65 (47,1)	10 (15,4)	55 (84,6)	0,181
≥ 50	73 (52,9)	7 (9,6)	66 (90,4)	
BMI				
<18,5 (underweight)	15 (10,9)	2 (13,3)	13 (86,7)	0,926
≥18,5 - 29,9 (normal)	103 (74,6)	13 (12,6)	90 (87,4)	
≥ 30 (Obesitas)	20 (14,5)	2 (10,0)	18 (90,0)	
Stadium Kanker				
Stadium IA	1 (0,7)	0 (0)	1 (100)	0,820
Stadium IIA	26 (18,8)	2 (7,7)	24 (92,3)	
Stadium IIB	111 (80,5)	15 (13,5)	95 (86,5)	
Subtipe Molekuler Kanker				
ER+ Her2-	64 (46,4)	9 (14,1)	55 (85,9)	0,942
ER+ Her2+	3 (2,2)	0 (0)	3 (100)	
ER- Her2+	28 (20,4)	2 (7,1)	26 (92,9)	
ER- Her2-	3 (2,2)	0 (0)	3 (100)	
Tripel Positif	20 (14,4)	3 (15,0)	17 (85,0)	
Tripel Negatif	20 (14,4)	3 (15,0)	17 (85,0)	
Jenis Kemoterapi				
Antrasiklin	7 (5,0)	2 (28,6)	5 (71,4)	0,512
Taxan	33 (24,0)	4 (12,1)	29 (87,9)	
Antrasiklin + Taxan	98 (71,0)	11 (11,2)	87 (88,8)	
Modalitas pengobatan				
Neoadjuvant	5 (3,6)	0 (0)	5 (100)	0,609
Adjuvant	133 (96,4)	17 (12,8)	116 (87,2)	

Keterangan: Analisis Survival Cox-regression; tidak signifikasi secara statistik ($p>0,05$).



Gambar 2. Kurva Survival Kaplan-Meier Log rank Durasi Penundaan Jadwal Terhadap Rekurensi

sintesis estrogen perifer di jaringan adiposa dan penurunan globulin, yang menyebabkan peningkatan aktivitas aromatase dapat menyebabkan dan merangsang pertumbuhan sel payudara abnormal. Namun, BMI tidak dapat digunakan sebagai indikator untuk menghitung lemak tubuh karena hanya didasarkan pada berat badan dan tinggi badan. Pasien kanker payudara dengan BMI normal dan total lemak tubuh yang tinggi memiliki peningkatan resiko perkembangan kanker payudara (Lyengar dkk., 2019).

Secara umum, prognosis pada wanita dengan kanker payudara stadium dini lebih baik dibandingkan pada wanita dengan kanker payudara stadium lanjut (Caplan, 2014). Subtipe hormon reseptor positif (HR/PR positif) dikaitkan dengan prognosis yang paling baik, karena mereka merespons terapi hormon dengan lebih baik. Sementara *triple negative* memiliki prognosis jangka pendek yang lebih buruk daripada subtipe lainnya, hal ini di karena saat ini tidak ada pengobatan yang ditargetkan untuk tumor ini (Street, 2017). Penggunaan rejimen kombinasi antrasiklin dan taxan sering digunakan dalam pengobatan kanker payudara stadium awal untuk mengurangi resiko kekambuhan (Zaheed dkk., 2019). Menambahkan taxan ke dalam rejimen yang mengandung antrasiklin dapat mengurangi resiko kekambuhan sebesar 35% dan mengurangi angka kematian sebesar 27% (Burststein, 2018). Dalam penelitian ini, pasien didominasi oleh pasien kanker payudara stadium IIB, yaitu 80,5% dengan subtipe molekuler kanker ER/PR (hormonal) positif HER2 negatif 46,6% dengan kemoterapi berbasis antrasiklin + Taxan sebesar 71%. Rekurensi kebanyakan terjadi pada pasien dengan kanker payudara stadium IIB dengan subtipe hormon reseptor positif HER2 negatif dan rejimen antrasiklin + taxan. Satu studi menunjukkan tidak ada perbedaan dalam efikasi kombinasi kemoterapi antrasiklin dan taxan dibandingkan dengan taxan dan siklofosamid dalam hal rekurensi dan ketahanan hidup (Ntellas dkk., 2019).

Kemoterapi neoadjuvant pada awalnya hanya digunakan untuk pasien dengan stadium lanjut lokal, tetapi saat ini semakin banyak pasien yang menderita kanker payudara stadium dini dan kemoterapi neoadjuvan umum digunakan pada kanker payudara yang dapat dioperasi, terutama pada kasus kanker payudara triple negatif dan triple positif HER2 (Chen dkk., 2018). Kemoterapi adjuvan dapat mengurangi kekambuhan dan meningkatkan kelangsungan hidup, dengan tingkat kelangsungan hidup relatif berkisar 85% dan 99% pada kanker payudara stadium dini (John dkk., 2021). Pada penelitian ini, pasien didominasi oleh pasien yang menerima modalitas pengobatan adjuvan 96,4% dengan alasan penundaan jadwal kemoterapi karena alasan medis 26,1%. Rekurensi terjadi terutama pada pasien dengan modalitas pengobatan adjuvan.

Berdasarkan hasil analisis pada (Tabel VI). Karakteristik pasien meliputi usia, BMI, stadium, subtipe molekuler kanker, jenis kemoterapi serta modalitas pengobatan tidak berhubungan terhadap rekurensi pada pasien kanker payudara ($p > 0,05$). Dengan demikian faktor resiko ini tidak menjadi faktor pengganggu terhadap terjadinya rekurensi pada pasien kanker payudara.

Keterbatasan penelitian ini adalah terdapat beberapa variabel yang belum di kendalikan seperti pengaruh intensitas dosis kemoterapi dan jumlah siklus yang tertunda yang mungkin dapat mempengaruhi prognosis kanker payudara.

KESIMPULAN

Penundaan jadwal kemoterapi sering terjadi dalam praktek klinis karena komplikasi pengobatan dan konflik jadwal sosial pasien. Penundaan jadwal kemoterapi meningkatkan resiko terjadinya rekurensi (HR 4,718; 95% CI: 1,533-14,520, *log rank* tes $p=0,003$) pada pasien kanker payudara. Sedangkan durasi penundaan jadwal kemoterapi ≤ 7 hari atau >7 hari tidak meningkatkan resiko kejadian rekurensi pada pasien kanker payudara (HR 1,001; 95% CI: 0,307-3,260, *log rank* tes $p=0,999$). Pengendalian ketepatan jadwal kemoterapi harus dapat dilakukan bila memungkinkan agar pengobatan menjadi optimal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada Program Studi Pascasarjana Magister Farmasi Klinik Universitas Gadjah Mada Yogyakarta serta pihak RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang telah membantu serta memberikan izin sehingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik. Penulis tidak memiliki konflik *interest* terhadap instansi yang terlibat dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Burstein, H.J., 2018. Adjuvant chemotherapy for HER2-negative breast cancer.
- Caplan, L., 2014. Delay in breast cancer: Implications for stage at diagnosis and survival. *Front. Public Heal.* 2: 1–5.
- Chen, Y., Shi, X.E., Tian, J.H., Yang, X.J., Wang, Y.F., Yang, K.H., 2018. Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy for resectable breast cancer. *Med. (United States)* 97.
- Chen, H.L., Zhou, M.Q., Tian, W., Meng, K.X., He, H.F., 2016. Effect of age on breast cancer patient prognoses: A population-based study using the SEER 18 database. *PLoS One* 11: 1–11.
- Cianfrocca, M., Goldstein, L.J., 2004. Prognostic and Predictive Factors in Early-Stage Breast Cancer: *The Oncologist* 19: 606–616.
- Denduluri, N., Lyman, G.H., Wang, Y., Morrow, P.K., Barron, R., Patt, D., Bhowmik, D., Li, X., Bhor, M., Fox, P., Dhanda, R., Saravanan, S., Jiao, X., Garcia, J., Crawford, J., 2018. Chemotherapy Dose Intensity and Overall Survival Among Patients With Advanced Breast or Ovarian Cancer. *Clin. Breast Cancer* 18: 380–386.
- Gadisa, D.A., Assefa, M., Tefera, G.M., Yimer, G., 2020. Patterns of Anthracycline-Based Chemotherapy-Induced Adverse Drug Reactions and Their Impact on Relative Dose Intensity among Women with Breast Cancer in Ethiopia: A Prospective Observational Study. *J. Oncol.* 2020: 1–12.
- Gunasekaran, G.H., Hassali, M.A.B.A., Sabri, W.M.A.B.W., Rahman, M.T. Bin, 2020. Impact of chemotherapy schedule modification on breast cancer patients: a single-centre retrospective study. *Int. J. Clin. Pharm.* 42: 642–651.
- John, P., Osani, M.C., Kodali, A., Buchsbaum, R., Bannuru, R.R., Erban, J.K., 2021. Comparative Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy in Early-Stage Breast Cancer: A Network Meta-analysis. *Clin. Breast Cancer* 21: e22–e37.
- Kogan, L.G., Davis, S.L., Brooks, G.A., 2019. Treatment delays during FOLFOX chemotherapy in patients with colorectal cancer: A multicenter retrospective analysis. *J. Gastrointest. Oncol.* 10: 841–846.
- Liutkauskienė, S., Grizas, S., Jureniene, K., Suipyte, J., Statnickaite, A., Juozaityte, E., 2018. Retrospective analysis of the impact of anthracycline dose reduction and chemotherapy delays on the outcomes of early breast cancer molecular subtypes. *BMC Cancer* 18: 1–9.
- Iyengar, N.M., Arthur, R., Manson, J.E., Chlebowski, R.T., Kroenke, C.H., Peterson, L., Cheng, T.Y.D., Feliciano, E.C., Lane, D., Luo, J., Nassir, R., Pan, K., Wassertheil-Smoller, S., Kamensky, V., Rohan, T.E., Dannenberg, A.J., 2019. Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women with Normal Body Mass Index: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial and Observational Study. *JAMA Oncol.* 5: 155–163.
- Lyman, G.H., Dale, D.C., Crawford, J., 2003. Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant

- breast cancer chemotherapy: A nationwide study of community practices. *J. Clin. Oncol.* 21: 4524–4531.
- Mavroudis, D., Matikas, A., Malamos, N., Papakotoulas, P., Kakolyris, S., Boukovinas, I., Athanasiadis, A., Kentepozidis, N., Ziras, N., Katsaounis, P., Saloustros, E., Georgoulas, V., 2016. Dose-dense FEC followed by docetaxel versus docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy in women with HER2-negative, axillary lymph node-positive early breast cancer: A multicenter randomized study by the Hellenic Oncology Research Group (HOR. *Ann. Oncol.* 27: 1873–1878.
- Mayo Clinic, 2019. Recurrent breast cancer - Symptoms and causes [WWW Document]. Mayo Clinic. URL <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/recurrent-breastcancer/symptoms-causes/syc-20377135> (accessed 26.4.22).
- Motzer, R.J., Geller, N.L., George, J., 1990. The Effect of a 7-Day Delay in Chemotherapy Cycles on Complete Response and Event-Free Survival in Good-Risk Disseminated Germ Cell Tumor Patients. *Cancer* 66: 857–861.
- Ntellas, P., Spathas, N., Agelaki, S., Zintzaras, E., 2019. Taxane & cyclophosphamide vs anthracycline & taxane-based chemotherapy as adjuvant treatment for breast cancer : a pooled analysis of randomized controlled trials by the Hellenic Academy of Oncology. *Oncotarget* 10: 1209–1216.
- Qi, W., Wang, X., Gan, L., Li, Y., Li, H., Cheng, Q., 2020. The effect of reduced RDI of chemotherapy on the outcome of breast cancer patients. *Sci. Rep.* 10: 1–13.
- Sinaga, E.S., Ahmad, R.A., Hutajulu, S.H., 2017. Analisis ketahanan hidup 5 tahun pada pasien kanker payudara di RS Sardjito provinsi Yogyakarta, Indonesia. *Berita Kedokteran Masyarakat*, 33 No.2.
- Street, W., 2017. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. American Cancer Society 44.
- Sun, L., Zhu, Y., Qian, Q., Tang, L., 2018. Body mass index and prognosis of breast cancer. *Med. (United States)* 97.
- West, J., Newton, P.K., 2018. therapies 77: 6717–6728.
- Wong, F.Y., Tham, W.Y., Nei, W.L., Lim, C., Miao, H., 2018. Age exerts a continuous effect in the outcomes of Asian breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. *Cancer Commun.* 38: 1–11.
- World Health Organization. 2019, *IARC Global Cancer Observatory Breast Cancer*, France, WHO
- Wu, Y., Aravind, S., Ranganathan, G., Martin, A., Nalysnyk, L., 2009. Anemia and thrombocytopenia in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: A descriptive study of a large outpatient oncology practice database, 2000-2007. *Clin. Ther.* 31: 2416–2432.
- Yu, K. Da, Liu, X.Y., Chen, L., Mo, M., Wu, J., Liu, G.Y., Di, G.H., Verschraegen, C., Stover, D.G., Zhuang, Z.G., Bertucci, F., Orlandi, A., Wang, J., Lippi, G., Wu, K.J., Osman, M.A., Fan, L., Shao, Z.M., 2021. Anthracycline-free or short-term regimen as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: A phase III randomized non-inferiority trial. *Lancet Reg. Heal. - West. Pacific* 11.
- Zaheed, M., Wilcken, N., Willson, M.L., O'connell, D.L., Goodwin, A., 2019. Sequencing of anthracyclines and taxanes in neoadjuvant and adjuvant therapy for early breast cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019.
- Zheng, R., Han, S., Duan, C., Chen, K., You, Z., Jia, J., Lin, S., Liang, L., Liu, A., Long, H., Wang, S., 2015. Role of taxane and anthracycline combination regimens in the management of advanced breast cancer a meta-analysis of randomized trials. *Med. (United States)* 94: e803.