

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker

2.1.1 Pengertian Kanker

Menurut WHO, istilah “kanker” digunakan untuk merujuk pada berbagai penyakit yang dapat menyerang area tubuh mana pun. Adapun istilah lain untuk menyebut kanker adalah neoplasma dan tumor ganas. Kanker adalah pertumbuhan dan penyebaran sel yang tidak terkendali serta dapat bermetastasis ke jaringan yang ada di sekitarnya. Ciri-ciri yang menandai kanker salah satunya adalah pembentukan sel-sel abnormal dengan cepat yang tumbuh melewati batas biasanya, yang kemudian dapat menyerang bagian tubuh yang berdekatan sekaligus menyebar ke organ lain; proses terakhir disebut metastasis. Metastasis adalah penyebab utama kematian akibat kanker.

Kanker adalah penyakit yang disebabkan mutasi atau aktivasi abnormal gen seluler yang memengaruhi pertumbuhannya dan mitosis sel (Guyton & Hall, 2016). Sel kanker yang menyebar ke jaringan tubuh yang sehat akan menghambat fungsi organ, yang jika tidak diikuti penanganan baik dapat berpotensi menyebabkan cacat atau bahkan kematian (Putra, dkk., 2018).

Penyakit kanker timbul karena adanya pertumbuhan tak normal pada sel jaringan tubuh sehingga akhirnya berubah menjadi sel kanker. Sementara itu, tumor ialah keadaan ketika pertumbuhan sel berlangsung tak normal yang membentuk lesi atau bahkan benjolan di tubuh. Tumor terdiri dari tumor jinak dan ganas. Tumor jinak ciri-cirinya adalah tumbuh terbatas, mempunyai selubung, tidak menyebar, dan dapat dikeluarkan secara utuh melalui operasi. Adapun tumor ganas ciri-cirinya adalah bisa menyusup ke jaringan sekitarnya, dan pada pertumbuhan tumor tersebut ditemui sel kanker (KEMENKESRI, 2013).

2.1.2 Penyebab Kanker

Kanker muncul oleh adanya transformasi sel normal hingga menjadi sel tumor dalam proses multi-tahap yang umumnya berkembang dari lesi pra-kanker menjadi tumor ganas. Perubahan yang dimaksud adalah hasil interaksi antara faktor genetik dengan tiga agen eksternal berikut:

- a. Karsinogen fisik, yaitu ultraviolet dan radiasi pengion;
- b. Karsinogen kimia, yaitu asbestos, komponen asap tembakau, pencemar makanan (*aflatoksin*) dan pencemar minuman (*arsenik*); dan
- c. Karsinogen biologis, yaitu infeksi yang disebabkan bakteri, virus dan parasit lainnya.

International Agency for Research on Cancer (IARC), lembaga penelitian kanker yang ada di bawah naungan WHO mempertahankan klasifikasi agen yang menjadi penyebab kanker. Meningkatnya penyakit kanker terjadi seiring penuaan, dan kemungkinan besar karena adanya peningkatan risiko kanker spesifik seiring dengan bertambahnya usia. Akumulasi risiko secara keseluruhan dikombinasi dengan kecenderungan mekanisme perbaikan terhadap sel-sel menjadi kurang efektif seiring bertambahnya usia (Society, 2022).

2.1.3 Faktor Risiko Kanker

Penggunaan tembakau, alkohol, pola makan tidak sehat, kurang aktivitas fisik, serta polusi udara menjadi faktor penyebab risiko kanker. Beberapa infeksi kronis menjadi faktor risiko kanker, yang juga menjadi persoalan di negara berkembang. Sebanyak 13% pengidap kanker yang didiagnosa pada 2018 secara global berkaitan dengan infeksi karsinogenik, termasuk *Helicobacter pylori*, virus hepatitis B, virus hepatitis C, virus *epstein-barr* dan *human papillomavirus (HPV)*. Virus hepatitis B dan C dan beberapa jenis HPV bisa meningkatkan risiko kanker serviks dan hati. Infeksi HIV juga berpotensi meningkatkan risiko kanker serviks (Society, 2022).

2.1.4 Mengurangi Beban Kanker

Antara 30-50% kanker yang ada pada sekarang ini bisa dihindari dengan menjalani strategi pencegahan berdasarkan bukti-bukti yang sudah teruji. Deteksi dini terhadap kanker, pengobatan, dan perawatan yang tepat juga dapat mengurangi beban kanker. Jika didiagnosa lebih awal, ada peluang kanker bisa disembuhkan (WHO, 2022).

2.1.5 Mencegah Kanker

Ada banyak tindakan yang bisa dilakukan guna mengurangi risiko kanker payudara, antara lain: mengonsumsi makanan sehat (buah dan sayuran); menjaga berat badan secara seimbang (sehat); tidak merokok dan minum alkohol; melakukan kegiatan fisik secara berkesinambungan dan teratur; vaksinasi hepatitis B dan HPV; menghindari radiasi sinar ultraviolet; menggunakan radiasi yang aman ketika menjalani perawatan (terapeutik, dan diagnosa); meminimalisir paparan terhadap radiasi pengion; terakhir adalah mengurangi paparan polusi udara baik itu dalam atau luar ruangan tidak terkecuali radon (gas radioaktif hasil peluruhan alami uranium yang kemungkinan ada di rumah, kantor, atau di sekolah) (Society, 2022).

2.1.6 Deteksi Dini

Deteksi dan pengobatan dini dapat mengurangi kematian pada pengidap kanker. Dua komponen dalam deteksi dini ini adalah sebagai berikut.

2.1.6.1 Diagnosis Dini

Identifikasi lebih awal terhadap kanker dapat memberikan kemungkinan lebih besar bagi pasien untuk bertahan hidup, termasuk morbiditas lebih sedikit dan biaya pengobatan yang lebih murah. Pendeteksian dini kanker juga dapat menghindari terlambatnya perawatan. Pendeteksian dini yang dimaksud terdiri atas 3 komponen.

- a. Menyadari gejala berbagai bentuk kanker dan mencari nasihat medis jika khawatir.
- b. Akses ke evaluasi klinis dan layanan diagnostik.
- c. Rujukan tepat waktu ke layanan kesehatan.

Diagnosis dini kanker bergejala relevan di semua rangkaian dan sebagian

besar kanker. Oleh karena itu, program kanker harus dirancang untuk mengurangi keterlambatan, hambatan diagnosis, pengobatan dan termasuk perawatan (WHO, 2022).

2.1.6.2 Skrining

Skrining adalah identifikasi terhadap seseorang yang kedapatan memiliki temuan sugestif kanker atau prakanker tertentu sebelum mengalami suatu gejala yang berkembang. Ketika kelainan diidentifikasi selama skrining, tes lanjutan untuk menetapkan (ataukah tidak) diagnosis harus mengikuti seperti rujukan untuk pengobatan jika diperlukan.

Program skrining efektif untuk beberapa, tetapi tidak semua jenis kanker dan secara umum jauh lebih kompleks dan intensif sumber daya daripada diagnosis dini, karena sangat memerlukan peralatan khusus dan personel berdedikasi.

Pemilihan pasien untuk program skrining didasarkan pada usia dan faktor risiko untuk menghindari studi positif palsu yang berlebihan. Berikut ini adalah beberapa contoh metode skrining (WHO, 2022):

- a. Skrining mamografi bagi kanker payudara.
- b. Tes sitologi PAP bagi kanker serviks.
- c. Melakukan tes HPV bagi kanker serviks.
- d. Inspeksi visual dengan asam asetat (VIA) untuk kanker serviks.

2.1.7 Perlakuan

Penderita kanker membutuhkan rejimen pengobatan secara spesifik, dan karenanya, diagnosis yang tepat dan efektif memiliki kedudukan penting dalam hal ini. Perawatan yang dimaksud biasanya termasuk radioterapi, kemoterapi dan/atau pembedahan. Menentukan tujuan pengobatan ialah langkah pertama yang sangatlah penting. Prioritasnya ialah kesembuhan pasien atau menghindari kematian lebih dini. Sementara itu, peningkatan kualitas kehidupan pasien bisa dilakukan melalui dukungan secara aspek spiritual, psikososial, kesehatan fisik, dan perawatan paliatif pada kanker terminal (WHO, 2022).

Jika bisa dideteksi secara dini serta diberi pengobatan yang tepat, kanker

serviks, payudara, mulut, dan kanker kolorektal kemungkinan besar bisa disembuhkan (WHO, 2022).

2.1.8 Perawatan Paliatif

Perawatan paliatif adalah pengobatan yang bertujuan untuk meringankan gejala akibat kanker dan untuk membantu pasien meningkatkan kualitas hidup dan keluarganya. Perawatan ini sangat diperlukan bagi pasien yang mencapai stadium lebih tinggi serta hanya punya sedikit kesempatan bagi kesembuhannya (WHO, 2022).

Bantuan dari aspek spiritual, psikososial, dan masalah fisik melalui suatu perawatan paliatif dimungkinkan untuk lebih dari 90% pasien yang telah mencapai stadium lanjut. Strategi kesehatan masyarakat yang efektif dan terdiri dari perawatan berbasis komunitas dan rumah, amat penting untuk meredakan nyeri dan perawatan paliatif bagi pasien dan keluarga mereka (WHO, 2022).

2.2 Kanker Payudara

2.2.1 Definisi Kanker Payudara

Kanker payudara (KPD), istilah medisnya ialah *Carsinoma Mammae (Ca mammae)*, adalah penyakit yang menyerang jaringan payudara yang bisa berasal dari *epitel ductus* atau *lobulus*. *Ductus* (atau saluran) ialah tabung pembawa air susu ke puting, *lobulus* adalah kelenjar yang menghasilkan air susu (Jezdic, 2018). Kanker payudara ialah penyakit neoplasma ganas disebabkan pertumbuhan sel yang tidak normal dalam jaringan payudara. Sel kanker itu kemudian membelah secara cepat dan tidak terkendali, lalu berinfiltrasi kepada jaringan yang ada di sekitarnya. *Carcinoma mammae* juga diartikan sebagai gangguan pada pertumbuhan sel normal *mammae* di mana sel yang tidak normal muncul dari sel yang normal, berkembang biak hingga akhirnya menginfiltrasi jaringan pembuluh darah serta *limfe* (Nurarif & Kusuma, 2015).

2.2.2 Etiologi

Penyebab kanker payudara menurut Brunner & Suddart, 2015 hingga kini belum bisa dipastikan. Tapi, ada beberapa faktor genetik yang diduga

sebagai penyebabnya. Penyakit ini menunjukkan proliferasi keganasan sel epitel yang membatasi duktus (atau lobus payudara). Pada mulanya hanya ada *hyperplasia* sel dengan perkembangan sel-sel atipikal dan menjadi *karsinoma insitu* hingga sel menjadi massa. Hormon steroid yang diproduksi oleh ovarium pun berperan membentuk kanker payudara (Oktafia, 2020).

Para peneliti mengemukakan bahwa risiko *ca mammae* dapat berasal dari faktor lingkungan, gaya hidup, dan hormonal (Falco, 2019). Tapi, belum jelas mengapa sebagian penderita *ca mammae* tak memiliki faktor-faktor tersebut. Sebaliknya, sebagian orang yang memiliki faktor risiko tersebut juga tidak mengidap *ca mammae*. Artinya, *ca mammae* sangat mungkin diakibatkan interaksi kompleks antara gaya hidup dan susunan genetik.

Faktor lainnya ialah usia, riwayat keluarga dan genetik (Pembawa mutasi gen BRCA1, BRCA2, ATM atau TP53), riwayat penyakit payudara dari sebelumnya (DCIS pada payudara yang sama, LCIS, densitas tinggi pada mamografi), riwayat menstruasi dini (<12 tahun) atau menarche lambat (>55 tahun), riwayat reproduksi (tidak punya anak dan tidak menyusui), hormonal, obesitas, konsumsi alkohol, riwayat radiasi dinding dada, serta faktor lingkungan (Komite Nasional Penanggulangan Kanker, 2015).

Genetik menjadi faktor penting dalam *ca mammae*. Faktor lain yang juga berperan ialah riwayat keluarga. Wanita yang memiliki riwayat keluarga pengidap kanker payudara dapat mewarisi beberapa mutasi genetik yang memodifikasi faktor risiko penyakit dan juga fitur klinisnya. Wanita yang didiagnosis dengan riwayat keluarga positif *ca mammae* cenderung akan memperlihatkan onset di usia dini, *ca mammae* bilateral, stadium lanjut, keterlibatan kelenjar getah bening, serta reseptor hormon negatif dengan prognosis yang kurang baik (Kabel & Baali, 2015).

Brunner & Sudarth (2015) menyebutkan ragam faktor yang mendorong munculnya *ca mammae*, yaitu:

- a. Memiliki riwayat personal (pribadi) mengenai kanker payudara.
- b. Anak perempuan atau saudara perempuan yang memiliki hubungan

- keluarga langsung dengan perempuan pengidap kanker payudara.
- c. Menarke dini (mengalami menstruasi sebelum berusia 12 tahun).
 - d. Nulipara dan usia maternal lanjut ketika melahirkan anak pertama.
 - e. Menopause pada usia lanjut (>50 tahun).
 - f. Memiliki riwayat penyakit payudara meskipun jinak.
 - g. Pemajanan pada radiasi ionisasi sesudah masa pubertas serta sebelum usia 30 tahun
 - h. Obesitas
 - i. Kontrasepsi oral
 - j. Melakukan terapi mengganti hormon
 - k. Mengonsumsi alkohol

Selain faktor-faktor yang disebutkan di atas, faktor ras dan usia tentunya tidak bisa diganggu. Tapi, ada risiko (perilaku dan lingkungan) yang bisa dimodifikasi, seperti kebiasaan mengonsumsi alkohol, merokok, dan pada bagaimana mengatur pola makan. Selain itu, risiko pengidap kanker juga seiring waktu bisa berubah (Savitri, dkk., 2015).

2.2.3 Manifestasi Klinis

Gejala atau tanda kanker payudara pada stadium awal antara lain massa tunggal, teraba keras dan padat, terfiksasi pada kulit, tak teratur atau tidak mempunyai batasan yang jelas. Gejala lanjutan yang selanjutnya dialami adalah rabas (retraksi pada puting), edema, bentuk payudara sudah tidak lagi simetris, serta pembesaran nodus limfe aksila. Dalam hal ini, pasien adakalanya merasakan nyeri dan penurunan berat badan memperlihatkan adanya metastase (Nurarif & Kusuma, 2015).

Rahmawati (2009) menyebutkan empat gejala kanker payudara, yaitu (1) ada benjolan di payudara atau di bawah lengan; (2) puting susu bengkak dan kemerahan atau mengalami perubahan fisik yang lain (seperti puting tertarik ke dalam); (3) perubahan tekstur kulit payudara; dan (4) muncul rasa sakit pada payudara, merah, panas, bengkak.

Astrid Savitri *et al.* (2015) menguraikan beberapa gejala kanker payudara yang bisa dirasakan dan cukup jelas terlihat:

- a. Muncul benjolan di payudara.
- b. Muncul benjolan di ketiak (aksila).
- c. Payudara mengalami perubahan bentuk dan ukuran
- d. Puting mengeluarkan cairan (*nipple discharge*)
- e. Puting susu mengalami perubahan
- f. Muncul kerutan pada kulit payudara

Apabila sudah mencapai stadium lanjut, gejala yang muncul bisa seperti nyeri pada tulang, lengan atau luka pada kulit membengkak, *efusi pleura* (menumpuknya cairan di sekitar paru), tidak nafsu makan, mual, berat badan menurun, mengalami sesak nafas, penglihatan ganda, dan penyakit kuning.

2.2.4 Pencegahan

Pencegahan primer adalah upaya untuk mengurangi atau menghilangkan ragam faktor risiko yang berpotensi bisa menyebabkan kanker payudara, misalnya dengan mengetahui faktor risiko yang dimaksud serta berusaha semaksimal mungkin menghindarinya (Komite Nasional Penanggulangan Kanker, 2015).

Pencegahan sekunder dapat dilakukan dengan *skrining* atau pemeriksaan terhadap abnormalitas yang berpotensi mengakibatkan kanker payudara. *Skrining* bertujuan menurunkan angka kematian dan morbiditas daripada kanker payudara, termasuk juga untuk meningkatkan kualitas hidup pada pasien. Adapun tindakan yang termasuk dalam *skrining* ialah memeriksa payudara secara sendiri (SADARI), pemeriksaan payudara secara klinis (SADANIS), dan *mammografi skrining*.

Dengan demikian, dilakukannya tindakan preventif dan *skrining* adalah untuk menemukan potensi kanker payudara sedari dini sehingga mampu menurunkan kematian (Komite Nasional Penanggulangan Kanker, 2015).

2.2.5 Klasifikasi Kanker Payudara

Jenis atau klasifikasi kanker payudara ditentukan oleh sel tertentu dalam payudara yang menjadi kanker. Pada tahun 2012 WHO *Histological Classification of Tumours of The Breast* mengklasifikasikan kanker

payudara sebagaimana berikut ini (Komite Nasional Penanggulangan Kanker, 2015).

a. *Karsinoma in situ*:

- 1) *Ductal carcinoma in situ* (DCIS) adalah pra-kanker yang dimulai di saluran susu serta belum tumbuh ke jaringan payudara lainnya. Dikenal juga sebagai karsinoma intraduktal adalah kanker payudara non-invasif atau pra-invasif (*American Cancer Society*, 2021).
- 2) *Lobular carcinoma in situ* (LCIS) merupakan keabnormalan atau perubahan pada sel-sel yang melapisi lobulus yang mengindikasikan adanya risiko kanker payudara. LCIS atau neoplasia lobular bukan merupakan kanker payudara, namun dianjurkan melakukan pemeriksaan rutin untuk mencegah perkembangan lesi pra malignan. Jenis kanker ini tidak dapat diraba dan tidak terlihat pada saat pemeriksaan mammografi. Sekitar 25-30% penderita karsinoma lobular akhirnya akan menderita kanker *invasive* (pada payudara yang sama, payudara lainnya atau pada kedua payudara) (Oktafia,2020).

b. *Karsinoma invasive*

Istilah *invasive* (infiltrasi) digunakan untuk menggambarkan seluruh jenis kanker payudara yang menyebar (menyerang) ke dalam jaringan payudara di sekitarnya. Karsinoma duktal biasanya menyebar ke tulang, paru, hepar atau otak, sementara karsinoma lobular biasanya bermetastatis ke permukaan meningeal atau tempat-tempat tidak lazim lainnya (Brunner & Sudarth, 2015).

c. *Rare types*

Jenis kanker payudara yang kurang umum, ada jenis kanker payudara lain yang tumbuh di jenis sel lain di payudara. Kanker ini lebih jarang terjadi, dan terkadang membutuhkan berbagai jenis perawatan.

d. *Epithelial-myoepithelial tumors*

e. *Intraductal papillary carcinoma*

f. *Encapsulated papillary carcinoma*

- g. *Solid papillary carcinoma*
- h. *Paget's disease of the nipple*

2.2.6 Stadium

Klasifikasi berikut didasari pada klasifikasi yang dikeluarkan oleh TNM *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 7th ed, 2010) untuk kanker payudara:

Tabel 2.1 Massa Tumor

Tumor Primer (T)	
Tx	Tumor primer tidak dapat dinilai
T0	Tidak ada bukti tumor primer
Tis	Karsinoma in situ
Tis (DCIS)	<i>Ductal Carcinoma in situ</i>
Tis (LCIS)	<i>Lobular Carcinoma in situ</i>
Tis (Paget's)	<i>Paget's disease</i> pada puting payudara tanpa tumor
T1	Tumor 2 cm atau kurang pada dimensi terbesar
T1mic	Mikroinvasi 0.1 cm atau kurang pada dimensi terbesar
T1a	Tumor lebih dari 0.1 cm tetapi tidak lebih dari 0.5 cm pada dimensi terbesar
T1b	Tumor lebih dari 0.5 cm tetapi tidak lebih dari 1 cm pada dimensi terbesar
T1c	Tumor lebih dari 1 cm tetapi tidak lebih dari 2 cm pada dimensi terbesar
T2	Tumor lebih dari 2 cm tetapi tidak lebih dari 5 cm pada dimensi terbesar
T3	Tumor berukuran lebih dari 5 cm pada dimensi terbesar
T4	Tumor berukuran apapun dengan ekstensi langsung ke dinding dada / kulit
T4a	Ekstensi ke dinding dada, tidak termasuk otot <i>pectoralis</i>
T4b	Edema (termasuk <i>peau d'orange</i>) atau ulserasi kulit payudara atau <i>satellite skin nodules</i> pada payudara yang sama
T4c	Gabungan T4a dan T4b
T4d	<i>Inflammatory carcinoma</i>

Tabel 2.2 Karakteristik Kelenjar Getah Bening

KGB regional, Nodal (N)	
Nx	KGB regional tidak dapat dinilai (mis.: sudah diangkat)
N0	Tidak terdapat metastasis ke KGB regional
N1	Metastasis pada KGB aksila ipsilateral level I dan II yang masih dapat digerakkan
N2	Metastasis pada KGB aksila ipsilateral yang terfiksir atau matted, atau KGB mamaria interna yang terdektesi secara klinis* jika tidak terdapat metastasis KGB aksila secara klinis.
N3	Metastasis di KGB infraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila, atau pada KGB mamaria interna yang terdektesi secara klinis* dan jika terdapat metastasis KGB aksila secara klinis; atau metastasis pada KGB supraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila atau mamaria interna

Tabel 2.3 Metastasis

Metastasis Jauh (M)	
MX	Metastasis jauh tidak dapat dinilai
M0	Tidak terdapat metastasis jauh
M1	Terdapat metastasis jauh

Tabel 2. 4 Pengelompokkan Stadium (*Stage Grouping*)

Stadium	T	N	M
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T0	N1mic	M0
	T1	N1mic	M0
Stadium IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stadium IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1-N2	M0
Stadium IIIB	T4	N1-N2	M0
Stadium IIIC	Semua T	N3	M0
Stadium IV	Semua T	Semua N	M1

Klasifikasi stadium klinik kanker payudara yang paling sering digunakan adalah klasifikasi TNM (Tabel diatas). T menunjukkan ukuran tumor primer, N : kelenjar getah bening regional dan M : metastase jauh. Dalam sistem ini kanker payudara dibagi menjadi :

- 1) Stadium 0, menunjukkan *carcinoma in situ* (Tis) dimana penyakit tidak terinvasi ke membran basemen.
- 2) Stadium I, dimana tumor berukuran kecil dan tidak menyebar ke nodus limfa.
- 3) Stadium IIA, dimana terjadi salah satu dari kondisi berikut ini :
 - a. Tumor ukuran ≤ 2 cm dan sudah menyebar ke nodus limfa aksilari.
 - b. Tumor ukuran 2-5 cm dan belum menyebar ke nodus limfa aksilari.
 - c. Belum ada tumor di payudara, namun terdapat kanker di nodus limfa aksilari.
- 4) Stadium IIB, dimana terjadi salah satu dari kondisi berikut ini :
 - a. Tumor ukuran 2-5 cm dan sudah menyebar ke nodus limfa aksilari.
 - b. Tumor ukuran >5 cm dan belum menyebar ke nodus limfa aksilari.
- 5) Stadium IIIA, dimana terjadi salah satu dari kondisi berikut ini :
 - a. Tumor berukuran <5 cm dan sudah menyebar ke nodus limfa aksilari.
 - b. Tumor berukuran lebih besar dari 5 cm dan sudah menyebar ke nodus limfa aksilari.
- 6) Stadium IIIB, dimana tumor sudah menyebar sampai rongga dada atau terjadi ulserasi payudara, sudah atau belum menyebar ke nodus limfa aksilari tapi belum menyebar ke bagian lain dari badan.
- 7) Stadium IIIC, dimana belum terjadi metastase jauh, tapi tumor sudah menyebar ke nodus limfa lain.
- 8) Stadium IV, dimana sudah terjadi metastase jauh, biasanya ke tulang, paru-paru, hati, dan rongga dada (Rahmawati, 2009).

2.2.7 Penatalaksanaan

Salah satu faktor penentu terapi terhadap pengidap kanker payudara ialah stadium dan ekspresi *biomolekuler-signaling*. Selain memiliki efek yang diharapkan, terapi juga dapat menimbulkan dampak yang tak diinginkan (*adverse effect*). Karena itu, perlu dilakukan komunikasi dengan keluarga dan menimbang pro-kontra sebelum menjalani terapi (Komite Nasional Penanggulangan Kanker, 2015).

2.2.7.1 Pembedahan

Terapi paling awal dalam mengobati kanker payudara ialah pembedahan. Menurut Kemenkes RI (2017), terapi pembedahan pada kanker payudara sebagai berikut:

- a. Terapi atas masalah lokal dan regional : Mastektomi, *breast conserving surgery*, diseksi aksila dan terapi terhadap rekurensi lokal/regional.
- b. Terapi pembedahan dengan tujuan terapi hormonal : ovariektomi, adrenaletomi, dsb.
- c. Terapi terhadap tumor residif dan metastase.
- d. Terapi rekonstruksi, terapi memperbaiki kosmetik atas terapi lokal/regional, dapat dilakukan pada saat bersamaan (*immediate*) atau setelah beberapa waktu (*delay*).

Adapun berbagai macam pembedahan bagi pengobatan kanker meliputi:

- a. Mastektomi Radikal Modifikasi (MRM)

MRM adalah tindakan pengangkatan tumor payudara dan seluruh payudara termasuk kompleks puting-areola, disertai diseksi kelenjar getah bening aksilaris level I hingga II secara *en bloc*. Indikasi: Kanker payudara stadium I, II, IIIA dan IIIB. Jika perlu pada stadium IIIB, dapat dilakukan setelah terapi neoadjuvan untuk pengecilan tumor.

- b. Mastektomi Radikal Klasik (*Classic Radical Mastectomy*)

Mastektomi radikal adalah tindakan pengangkatan payudara, kompleks puting-areola, otot pektoralis mayor dan minor, serta kelenjar getah bening aksilaris level I, II, III secara *en bloc*. Indikasi:

- 1) Kanker payudara stadium IIIB yang masih operable
 - 2) Tumor dengan infiltrasi ke muskulus *pectoralis major*
- c. Mastektomi dengan Teknik Onkoplasti
- Rekonstruksi dapat dilakukan dengan menggunakan jaringan autolog seperti *latissimus dorsi* (LD) flap atau *transverse rectus abdominis myocutaneous* (TRAM) flap; atau dengan prosthesis seperti silikon.
- d. Mastektomi Simpel
- Tindakan berupa pengangkatan payudara seutuhnya disertai kompleks puting-areolar, tanpa diseksi kelenjar getah bening aksila.
- Indikasi:
- 1) Tumor *phylloides* besar
 - 2) Keganasan payudara stadium lanjut dengan tujuan paliatif menghilangkan tumor.
 - 3) *Paget's disease* tanpa massa tumor
 - 4) DCIS
- e. Mastektomi Subkutan (*Nipple-Skin-Sparing Mastectomy*)
- pengangkatan seluruh jaringan payudara, dengan preservasi kulit dan kompleks puting-areola, dengan atau tanpa diseksi kelenjar getah bening aksila. Indikasi:
- 1) Mastektomi profilaktik
 - 2) Prosedur onkoplasti
- f. *Breast Conserving Therapy (BCT)*
- BCT adalah salah satu pilihan terapi lokal kanker payudara stadium awal. Pembedahan atas tumor payudara dengan mempertahankan bentuk (cosmetic) payudara, dibarengi atau tanpa rekonstruksi. Tindakan yang dilakukan adalah lumpektomi atau kuadrantektomi disertai diseksi kelenjar getah bening aksila level 1 dan level 2.
- Tujuan utama dari BCT adalah eradikasi tumor secara onkologis dengan mempertahankan bentuk payudara dan fungsi sensasi. Tambahan radioterapi pada BCS dikatakan memberikan hasil yang lebih baik. Indikasi :

- 1) Kanker payudara stadium I dan II.
- 2) Kanker payudara stadium III dengan respon parsial setelah terapi neoajuvan.

g. *Salfingo Ovariectomi Bilateral (SOB)*

h. Metastasektomi

Tindakan ini dilakukan pada kanker payudara dengan metastasis kulit, paru-paru, hati, dan payudara kontralateral. Pada metastasis otak, metastasektomi memiliki manfaat klinis yang masih kontroversial. Indikasi:

- 1) Tumor metastasis tunggal pada satu organ
- 2) Terdapat gejala dan tanda akibat desakan terhadap organ sekitar.

Syarat:

- 1) Keadaan umum cukup baik (status performa baik = skor WHO >3),
- 2) Estimasi kesintasan lebih dari 6 bulan
- 3) Masa bebas penyakit > 36 bulan.

2.2.7.2 Kemoterapi

Kemoterapi adalah zat kimiaw yang digunakan untuk membasmi infeksi yang disebabkan oleh mikroorganisme. Sitostatika (obat kanker) juga termasuk golongan ini karena sel-sel kanker adakalanya dapat dikembangbiakkan dan menyebar atau ditularkan ke organisme lain, seperti halnya kuman (Tjay dan Raharja, 2007).

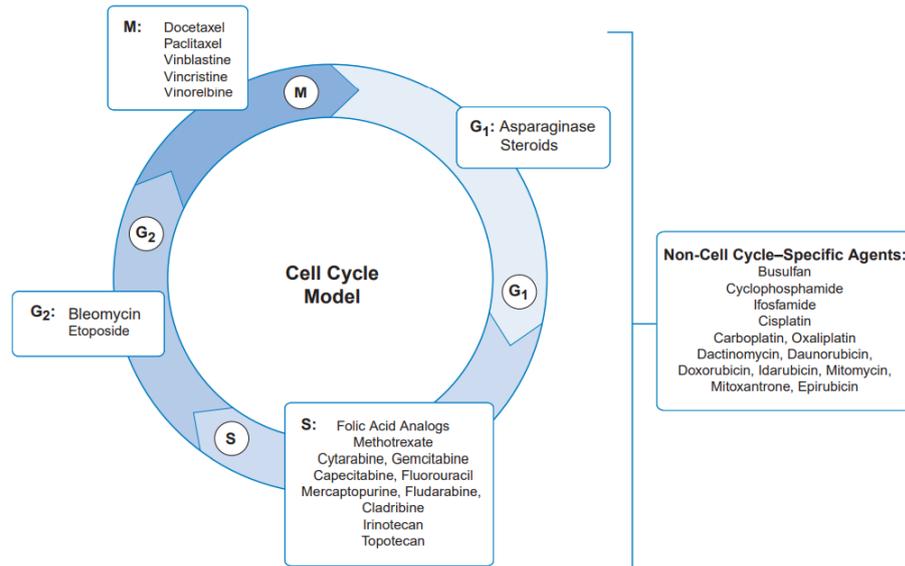
The National Cancer Institute mengartikan kemoterapi sebagai obat yang mengobati sel kanker. Kemoterapi didefinisikan sebagai terapi sitotoksik yang diarahkan menuju sel yang membelah dengan cepat. Era kemoterapi dapat ditelusuri ke Perang Dunia II, ketika ledakan gas mustard membuat sumsum tulang dan *hipoplasia limfoid* kepada mereka yang terpapar gas. Insiden ini lalu menyebabkan penggunaan agen alkilasi (turunan dari gas mustard) dalam pengobatan *limfoma Hodgkin* dan limfoma lainnya.

Kemoterapi adalah obat anti-kanker yang dapat diberikan melalui intavena atau oral. Obat anti-kanker ini akan membunuh sel kanker yang

menyebarkan dalam tubuh (Handayani,dkk., 2012). Kemo dipercaya mampu mematikan sel-sel kanker yang menyebar atau menjalar ke bagian-bagian tubuh. Ini membuatnya berbeda daripada perawatan semisal operasi serta radiasi. Pembedahan mengangkat tumor dari bagian tubuh di mana kanker ditemukan, dan terapi radiasi ditujukan pada area-area tubuh tertentu untuk membunuh atau merusak sel kanker. Perawatan seperti ini disebut perawatan lokal karena mempengaruhi satu bagian tubuh. Ada 3 tujuan utama kemoterapi (kemo/ *chemo*) dalam pengobatan kanker, yaitu:

- 1) Menyembuhkan
- 2) Kontrol
- 3) Peringatan

Kemoterapi umumnya digunakan dengan pembedahan atau terapi radiasi atau keduanya, atau kadang digunakan dengan obat lainnya, seperti terapi target, terapi hormon, atau imunoterapi. Mekanisme aksi kemoterapi, sel-sel kanker dimatikan dengan merusak DNA, mengganggu dengan sintesis DNA dan menghambat pembelahan sel. Agen kemoterapi diklasifikasi berdasarkan efek pada siklus sel atau mekanisme kerjanya. Agen yang mempengaruhi sel hanya selama fase siklus sel sering disebut sebagai agen fase-spesifik atau bergantung kepada jadwal. Sebaliknya, agen yang memengaruhi sel selama fase siklus sel disebut agen fase-nonspesifik atau agen tergantung dosis (Gbr. 2.1). Sebagai pemahaman biologi, kanker terus berkembang, mekanisme lain dari sitotoksitas telah diidentifikasi untuk banyak agen-agen antikanker.



Gambar 2.1 Siklus Sel dan Efek Obat Sitotoksik Representatif pada Fase Siklus Sel

Karena sebagian besar agen memengaruhi siklus sel, efek mematakannya juga tidak disadari sampai sel melanjutkan melalui siklus. Obat ini paling sitotoksik atas sel tumor dengan fraksi pertumbuhan tinggi dan sitotoksik paling sedikit terhadap sel tumor ditangkap pada fase G₀ (Aldredge, B.K. *et al*, 2013).

Sementara itu, kemoterapi yang bisa dilakukan pasien terdiri dari tiga (3) program

- Kemoterapi primer, diberikan sebelum dilakukan tindakan medis atas pasien, seperti operasi dan radiasi.
- Kemoterapi adjuvant, yang diberikan sesudah dilakukannya tindakan operasi atau radiasi untuk membantu membunuh sel kanker yang tersisa di dalam tubuh.
- Kemoterapi neoadjuvant, yang diberikan sebelum dilakukan tindakan operasi atau radiasi yang dilanjutkan kembali dengan kemoterapi.

Untuk penyakit yang sudah sistemik/metastasis pemberian kemoterapi tidak berarti harus baru dimulai pada pasien yang mengalami kaheksia atau morbid. Pemberian harus dilakukan segera begitu muncul tanda-tanda yang disebabkan oleh proses penyakit kanker seperti nyeri akibat kompresi syaraf atau sesak akibat metastase paru-paru. Penderita yang

tidak simptomatis pun kemoterapi harus segera diberikan. Namun, durasi pengobatan tergantung pada beberapa faktor, termasuk jenis dan stadium kanker, kondisi medis pasien, dan jenis rejimen kemoterapi yang diresepkan.

Terdapat beberapa pemeriksaan yang perlu dilakukan sebelum dan/atau setelah pasien menjalani kemoterapi, diantaranya sebagai berikut:

- 1) Darah tepi (hemoglobin, leukosit, hitung jenis dan trombosit).
- 2) Fungsi hepar (SGOT, SGPT, alkali fosfat, dan bilirubin).
- 3) Fungsi ginjal (ureum, kreatinin, dan *creatinin clearance Test* jika ada peningkatan serum kreatinin).
- 4) Audiogram (terutama jika pasien diberikan obat kemoterapi cisplatin).

Kebanyakan obat kemo termasuk pada dosis kuat serta memiliki kisaran kecil bagi keamanan dan efektivitas dosis. Mengambil terlalu sedikit obat tidak akan mengobati kanker dengan baik, sementara mengambil banyak berpotensi menimbulkan dampak sampingan yang juga bisa mengancam jiwa. Karena itu, dokter harus bisa menentukan dosis yang tepat bagi obat kemo.

Tergantung pada obat yang akan diberikan, ada berbagai cara untuk menentukan dosis kemo. Kebanyakan obat kemo diukur dalam miligram (mg). Dosis keseluruhan mungkin didasarkan pada berat badan pasien dalam kilogram (1 kilogram adalah 2,2 pon). Contohnya individu dengan berat 50 kilogram (110 pon) mungkin menerima obat yang seharusnya diberikan sebagai 10 miligram (mg) untuk setiap kilogram (kg). Jadi, orang tersebut akan menerima 500 miligram obat ($50 \text{ kg} \times 10 \text{ mg per kilogram} = 500 \text{ mg}$). Beberapa dosis kemo ditentukan berdasarkan luas permukaan tubuh (*body surface area = BSA*), yang dihitung menggunakan tinggi dan berat badan. BSA dinyatakan dalam meter kuadrat (m^2).

Kemoterapi umumnya diberikan secara berkala yang disebut siklus. Sebuah siklus mungkin dosis satu atau lebih obat pada satu hari atau

lebih, diikuti oleh beberapa hari atau minggu tanpa pengobatan. Ini memberi sel normal waktu untuk pulih dari efek samping obat. Kadang-kadang, dosis juga bisa diberikan beberapa hari berturut-turut, atau setiap hari selama beberapa hari, diikuti dengan periode istirahat. Beberapa obat bekerja paling baik bila diberikan terus menerus selama beberapa hari.

Setiap obat diberikan sesuai jadwal yang memaksimalkan tindakan antikankernya dan meminimalkan efek samping. Apabila lebih dari satu obat digunakan, rencana perawatan akan mengatakan seberapa sering dan tepat kapan setiap obat harus diberikan. Jumlah siklus yang diberikan dapat diputuskan sebelum terapi dimulai, berdasarkan jenis dan stadium kanker. Pada beberapa kasus, jumlahnya fleksibel, dan akan mempertimbangkan bagaimana pengobatan mempengaruhi kanker dan kesehatan orang tersebut secara keseluruhan.

Efek samping kemo tergantung pada jenis serta dosis obat yang diberikan dan berapa lama mendapatkannya. Efek samping yang umum ditemukan, di antaranya adalah:

- a. Mengalami kerontokan pada rambut
- b. Timbulnya sariawan
- c. Anoreksia / kehilangan (tidak punya) selera untuk makan
- d. Merasa mual dan mengalami muntah
- e. Menderita diare
- f. Kemungkinan terjadi infeksi (jumlah sel darah putih rendah)
- g. Mudah memar atau berdarah (jumlah trombosit darah rendah)
- h. Kelelahan (jumlah sel darah merah rendah)

Efek samping ini biasanya bersifat jangka pendek dan hilang seiring waktu setelah perawatan berakhir. Setelah kemo dimulai, biasanya timbul efek samping. Obat-obatan tertentu dapat memiliki efek samping lain. Misalnya, cisplatin bisa merusak saraf (disebut *neuropati*). Hal itu terkadang bisa menyebabkan gangguan pendengaran atau rasa sakit, terbakar, atau sensasi kesemutan; kepekaan terhadap dingin ataupun panas; atau kelemahan pada tangan dan kaki (KEMENKES, 2017).

Berdasarkan Kurniawan, 2007 dalam Rahmawati (2009) obat kemoterapi diklasifikasikan sebagai berikut:

a. Agen Pengalkilasi

Merupakan agen yang bekerja melalui residu alkil digunakan untuk membentuk ikatan kovalen dengan asam nukleat penyusun DNA; ada lima (5) jenis agen pengalkilasi utama: nitrogen mustard, etilenimin, alkilsulfonat, triazen dan nitrosurea. Obat-obatan yang termasuk agen alkilasi pada kemoterapi kanker payudara bisa dilihat pada Tabel 2.5 di bawah (Katzung, 2004; Aronson, 2010; Pionas BPOM RI)

Tabel 2.5 Agen Alkilasi

Agen Alkilasi	Dosis Tunggal	Efek Samping
<i>Mechlorethamine</i> (nitrogen mustard, HN2, Mustargen)	0,4 mg/kg secara IV dosis tunggal atau terbagi	Gangguan gastrointestinal (mual, muntah, diare)
<i>Chlorambucil</i> (Leukeren)	0,1-0,2 mg/kg/hari PO, 6-12 mg/hari	Sistitis hemoragika, ruam pada kulit, gangguan gastrointestinal (mual), toksisitas hematologi (leukopenia), alopesia
<i>Cyclophosphamide</i> (Cytosan)	3,5-5 mg/kg/hari PO selama 10 hari, 1g/m ² IV dosis tunggal	Gangguan gastrointestinal (mual), toksisitas hematologi (leukopenia), alopesia, komplikasi infeksi
<i>Melphalan</i> (Alkeren)	0,25 mg/kg/hari PO selama 4 hari tiap 4-6 minggu	Gangguan gastrointestinal seperti diare hemoragik atau perforasi usus
<i>Thiotepa</i> (triethylenethiophosphoramid)	0,2 mg/kg/hari secara IV selama 5 hari	Mual, muntah, gangguan gastrointestinal (diare), rambut rontok, sakit kepala
<i>Busulfan</i> (Myleran)	2-8 mg/kg/hari PO, 150-250 mg/ rangkaian	Mual, muntah, katarak, fibrosis paru
<i>Carmustine</i> (BCNU)	200 mg/m ² secara IV tiap 6 minggu	Sering terjadi mual dan muntah cukup berat
<i>Lomustine</i> (CCNU)	150 mg/m ² PO tiap 6 minggu	Sering terjadi mual dan muntah cukup berat
<i>Procarbazine</i> (Matulane)	50-200 mg/hari PO	Mual dan muntah
<i>Dacarbazine</i>	300 mg/m ² secara IV selama 5 hari	Muntah hebat
<i>Cisplatin</i> (Platinol)	20 mg/m ² secara IV selama 5 hari atau 50-70 mg/m ² dosis tunggal tiap 3 minggu	Mual, muntah berat
<i>Carboplatin</i> (Paraplatin)	360 mg/m ² secara IV tiap 4 minggu	Mual dan muntah

b. Antimetabolit

Antimetabolit memiliki peran dalam biosintesis asam nukleat melalui kompetisi dengan purin serta pirimidin atau prekusornya dalam jalur metabolisme. Obat yang termasuk ke dalam agen antimetabolit pada kemoterapi kanker payudara (Katzung, 2004 ; Aronson, 2010 ; Pionas BPOM RI) adalah:

Tabel 2.6 Agen Antimetabolit

Agen Kemoterapi	Dosis Tunggal	Efek Samping
Capecitabine (Xeloda)	2500 mg/m ² /hari PO selama 14 hari diikuti 7 hari untuk istirahat. Diulang setiap 3 minggu	Diare, mual, muntah, stomatitis, reaksi kulit pada tangan dan kaki, Sindrom <i>Steven-Johnson</i>
Cladribine (Leustine)	0,09 mg/kg/hari selama 7 hari infus IV kontinu dalam saline steril	Neutropenia, mual, ruam, sakit kepala, demam
Cytarabine (ara-C, Cytosar-U)	100 mg/m ² /hari untuk 5-10 hari infus IV kontinu atau subkutan tiap 8 jam	Mual, muntah, diare, stomatitis, neutropenia, leukopenia
Fludarabine (Fludara)	25 mg/m ² /hari selama 5 hari tiap 28 hari (diberi secara IV < 30 menit)	Mual, muntah, diare, demam, batk, nyeri otot, gatal ringan atau ruam kulit, neuropati perifer
Fluorouracil (5-FU, Aducil, Curacil)	15 mg/m ² /hari selama 5 hari infus 24 jam, 15 mg/kg tiap minggu secara IV	<i>Myelosuppression</i> (penurunan produksi sel darah), mukositis, diare, <i>sindrom erythrodysesthesia palmar-plantar</i>
Gemcitabine (Gemzar)	15 mg/kg/IV tiap minggu selama 7 minggu diikuti istirahat 1 minggu	Gangguan gastrointestinal (mual, muntah dan diare), hemopoietik, leukopenia, neutropenia, trombositopenia dan anemia
Mercaptopurine (6- MP, Purinethol)	2,5 mg/kg/hari PO	Mual, muntah, diare ringan, alopesia, gatal ringan atau ruam kulit
Methotrexate (amethoptein, MTX)	2,5-5 mg/hari PO (Reumatex), 10 mg intratekal (Folex sekali atau 2 kali seminggu)	Gangguan gastrointestinal (stomatitis, anoreksia, nyeri perut, mual, muntah, diare), gangguan pernapasan (penumonia), kelainan hematologi, kelemahan, gangguan sistem saraf pusat, infeksi, gangguan mukokutan dan artralgia
Thioguanine (6-TG)	2 mg/kg/hari PO	Kerusakan pada hati, hemotoksisitas, trombositopenia

c. Antibiotik Antikanker

Mekanisme kerja antibiotik ialah menghambat sintesis DNA dan atau RNA sehingga menghambat sintesis protein. Antibiotik antikanker yang digunakan pada kemoterapi kanker payudara antara lain adalah (Katzung, 2004 ; Aronson, 2010 ; Pionas BPOM RI):

Tabel 2.7 Agen Antikanker

Agen Kemoterapi	Dosis Tunggal	Efek Samping
Bleomycin (Blenoxane)	Hingga 15 unit/m ² 2 kali seminggu hingga dosis total 200 mg/m ²	Mual, muntah, fibrosis paru progresif, mukositis, demam dan menggigil, ruam
Dactinomycin (Actinomy-cin D)	0,04 mg/kg secara IV tiap minggu	Mual, muntah, mielosupresi, alopesia, mukositis
Daunorubicin (Daunorubicin, Cerubidine)	30-60 mg/m ² secara IV untuk 3 hari atau 30-60 mg/ m ² secara IV tiap minggu	Mual, muntah, mielosupresi, alopesia, mukositis, kardi toksik
Docetaxel (Taxotere)	100 mg/ m ² secara IV >1 jam tiap minggu	Mual, muntah, diare, infeksi (termasuk sepsis dan pneumonia), neutropenia, anemia, febrile neutropenia, anoreksia, neuropati sensorik perifer, neuropati motor perifer, disgeusia, dispnea, stomatitis, alopesia, reaksi kulit, gangguan kuku, mialgia, retensi cairan, astenia, nyeri
Doxorubicin (Adriamycin)	50-100 mg/m ² /hari secara IV atau 30-6- mg/ m ² secara IV tiap minggu	Mual, muntah, mielosupresi, kebotakan dan mukositis, takikardia supraventrikel
Paclitaxel (Taxol)	130-170 mg/m ² secara IV >3 minggu atau 24 jam tiap 3-4 minggu	Bradikardia, hipotensi, neuropati perifer, neutropenia, leukopenia, trombositopenia, anemia, gangguan GI (mual, muntah, diare, mukositis), alopesia, <i>myalgia/artralgia</i>

Berdasarkan Komite Nasional Penanggulangan Kanker KEMENKES RI (2017) membagi menjadi empat prinsip terapi sebagaimana berikut.

1) Terapi Sistemik 1

Regimen Kemoterapi

Pelaksanaan kemoterapi dilakukan dengan memberikan obat tunggal atau gabungan dari beberapa kombinasi obat kemoterapi. Prosesnya

dilakukan secara bertahap, dan biasanya sebanyak 6-8 siklus, supaya hasilnya maksimal dan efek sampingnya masih bisa diterima. Hasil pemeriksaan imunohistokimia menjadi beberapa pertimbangan penentuan regimen kemoterapi yang nantinya diberikan. Berikut kombinasi kemoterapi yang telah menjadi standar lini pertama (*first line*) adalah:

Tabel 2.8 Terapi Sistemik 1

Regimen Kemoterapi		
a. CMF		
Cyclophosphamide	100 mg/m ² ,	hari 1 s/d 14 (oral)
(dapat diganti injeksi cyclophosphamide	500 mg/m ² ,	hari 1 & 8)
Methotrexate	50 mg / m ² IV,	hari 1 & 8
5 Fluoro-uracil	500 mg/m ² IV,	hari 1 & 8
Interval 3-4 minggu, 6 siklus		
b. CAF		
Cyclophosphamide	500 mg/m ² ,	hari 1
Doxorubin	50 mg/m ² ,	hari 1
5 Fluoro-uracil	500 mg/m ² ,	hari 1
Interval 3 minggu / 21 hari, 6 siklus		
c. CEF		
Cyclophosphamide	500 mg/m ² ,	hari 1
Epirubicin	70 mg/m ² ,	hari 1
5 Fluoro-uracil	500 mg/m ² ,	hari 1
Interval 3 minggu / 21 hari, 6 siklus		

2) Terapi Sistemik 2

Tabel 2.9 Terapi Sistemik 2

Regimen Kemoterapi		
a. AC		
Adriamicin	80 mg/m ² ,	hari 1
Cyclophosphamide	600 mg/m ² ,	hari 1
Interval 3-4 minggu, 4 siklus		
b. TA (Kombinasi Taxane – Doxorubicin)		
Paclitaxel	170 mg/m ² ,	hari 1
Doxorubicin	90 mg/m ² ,	hari 1
atau		hari 1
Docetaxel	90 mg/m ² ,	hari 1
Doxorubin	90 mg/m ² ,	hari 1
Interval 3 minggu / 21 hari, 4 siklus		
c. ACT		
TC		
Cisplatin	75 mg/m ² IV,	hari 1
Docetaxel	90 mg/m ² ,	hari 1
Interval 3 minggu / 21 hari, 6 siklus		
Pilihan kemoterapi kelompok Her2 negatif		
Dose Dence AC + paclitaxel		
Docetaxel cyclophosphamide		
Pilihan kemoterapi Her2 positif		
AC + TH		
TCH		

3) Terapi Sistemik 3

Regimen untuk Terapi Hormonal

Pemeriksaan imunohistokimia amat berperan dalam hal penentuan pilihan kemo atau hormonal. Sebab itu, dibutuhkan validasi terhadap pemeriksaan secara baik. Terapi hormonal diberikan pada kasus-kasus dengan hormonal positif. Terapi hormonal bisa diberikan pada stadium I hingga IV. Pada kasus kanker dengan luminal A (ER+, PR+, Her2-) pilihan terapi adjuvan utamanya adalah hormonal bukan kemoterapi. Dalam hal ini, kemoterapi belum tentu bisa lebih baik dari hormonal terapi. Pilihan atas terapi tamoxifen baiknya diutamakan daripada pemberian aromatase inhibitor, terlebih kepada pasien menopause dan Her2-. Adapun lama waktu pemberian ajukan hormonal adalah selama 5-10 tahun.

4) Terapi Sistemik 4

Regimen untuk Terapi Target

Pemberian terapi ini hanya dilakukan di rumah sakit tipe A/B saja. Pemberian anti-Her2 juga hanya terbatas pada kasus-kasus yang mempunyai pemeriksaan IHK dengan Her2 positif. Herceptin adalah pilihan utama untuk anti-Her2, khususnya pada kasus memiliki stadium dini dan memiliki prognosis baik (selama 1 tahun: setiap 3 minggu). Penggunaan anti VEGF atau m-tor inhibitor, dalam konteks ini belum direkomendasikan.

Lindley & Michaud, 2005 dalam Rahmawati (2009) mengemukakan bahwa terapi gen digunakan pada pasien stadium lanjut atau sebagai adjuvan terapi pada penderita kanker stadium awal, di mana terdapat protein HER2 (misalnya trastuzumab, lapatinib).

2.2.7.3 Radioterapi

Merujuk kepada tata laksana kanker payudara, radioterapi bisa dijadikan terapi kuratif adjuvan dan paliatif. Indikasi atau Tujuan: Radioterapi pada payudara pasca-BCS dilakukan terhadap seluruh kasus kanker payudara (ESMO Level 1, *grade* A). Radioterapi pada BCS mampu meningkatkan kontrol lokal, menekan kematian, serta memiliki kesintasan sama dengan pasien stadium dini yang ditatalaksanakan lewat MRM. Radioterapi pada payudara bisa tidak dilakukan kepada pasien pasca-BCS yang berusia di atas 70 tahun, syaratnya:

- a. Reseptor estrogen +
- b. Klinis N0
- c. T1 yang memperoleh terapi hormonal

(ESMO Level 2, *grade* B, NCCN kategori 1).

2.2.8 Tata Laksana menurut Stadium

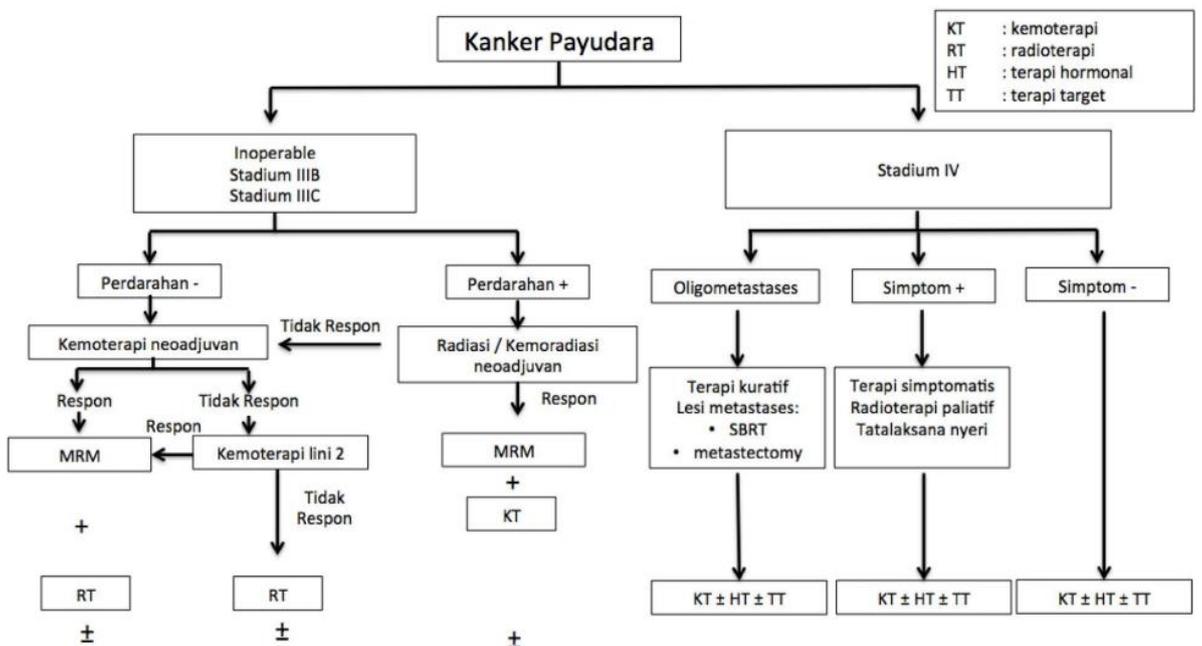
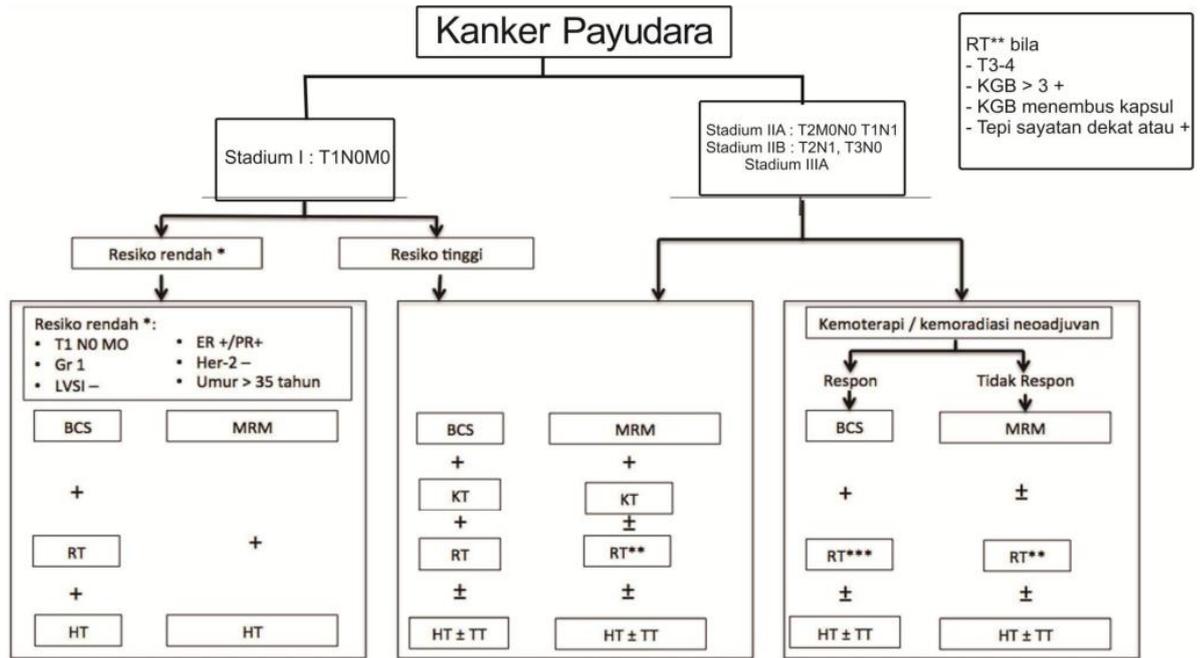
Berdasarkan Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara Kemenkes RI (2017):

- a. Stadium 0 (TIS / T0,N0M0)

Terapi ini tergantung pemeriksaan histopatologi, dengan lokasi yang didasari pada pemeriksaan radiologik.

- b. Stadium Dini / Operabel (Stadium I dan II)
 - 1) Tindakan Operasi
 - a) *Breast Conserving Therapy* (BCT)
 - 2) Terapi Adjuvan Operasi
 - a) Kemoterapi Adjuvant
 - b) Radiasi
 - c) KGB (+) >3 atau dengan Ekstensi Ekstrakapsuler
- c. *Locally Advanced* (Lokal Lanjut)
 - 1) Operabel (III A)
 - 2) Inoperabel (IIIB)
- d. Stadium Lanjut
 - Prinsip*
 - 1) Sifat terapi paliatif
 - 2) Terapi sistemik merupakan terapi primer (kemoterapi dan terapi hormonal)
 - 3) Terapi lokoregional (radiasi dan bedah) jika diperlukan
 - 4) *Hospice home care*

2.2.9. Algoritma Penatalaksanaan



Gambar 2.2 Algoritma penatalaksanaan
 Sumber: Komite Penanggulangan Kanker Nasional (KPKN)

2.3 Farmakovigilans

Akar etimologis untuk kata “*pharmacovigilance*” ialah: *Pharmakon* (Greek) = zat obat, dan *vigilia* (Latin) yang artinya “untuk berjaga-jaga” atau awasi, atau pantau (Fornasier *et al.*, 2018). Menurut WHO, definisi farmakovigilans yaitu ilmu atau kegiatan yang mencakup deteksi, penilaian, pemahaman dan pencegahan efek samping obat atau berbagai problem lain yang terkait dengan penggunaan obat. Keamanan penggunaan obat yang beredar harus terus dipantau karena keterbatasan informasi keamanan pada fase pengembangan obat (uji klinis). Tujuan farmakovigilans ialah mendeteksi keamanan obat yang yang belum diketahui, mendeteksi peningkatan frekuensi kejadian efek samping, mengidentifikasi berbagai faktor risiko, mengkuantifikasi risiko, dan mengomunikasikan informasi terkait keamanan serta pencegahan risiko keamanan obat.

Farmakovigilans atau PV didefinisikan oleh Komisi Eropa (UE) sebagai proses dan ilmu pemantauan keamanan obat-obatan yang juga bisa mengambil tindakan pengurangan risiko, serta meningkatkan manfaat obat-obatan (*European Commission*, 2018). Tujuannya adalah untuk memperluas pemantauan keamanan dan mendeteksi efek samping obat yang sebelumnya tidak diketahui meskipun telah dievaluasi pada uji klinis. Meskipun metode ini dikembangkan untuk memantau obat-obatan /farmasi, metode ini dipakai juga bagi evaluasi tambahan keamanan produk obat lain termasuk herbal, produk darah, vaksin dan bahkan peralatan medis.

Farmakovigilans telah berkembang secara signifikan dan akan terus berkembang seiring menghadapi tantangan baru. Dengan penyebaran informasi yang cepat di seluruh dunia, kemudahan akses ke berbagai produk obat dan meningkatnya harapan publik untuk memastikan keamanan penggunaan obat, diperlukan strategi yang cermat untuk menghadapi tantangan tersebut (Kumar, 2013).

Farmakovigilans dapat dideskripsikan sebagai proses yang meliputi tahap-tahap berikut:

a. Mengumpulkan informasi mengenai sifat, karakteristik klinis, dan efek

samping dari obat.

- b. Mendokumentasikan dan menganalisis data efek samping yang dikumpulkan untuk mendeteksi hubungan antara obat dan efek samping yang tidak diinginkan.
- c. Menentukan tindakan perbaikan untuk menghilangkan (atau meminimalkan) bahaya yang ditimbulkan oleh efek obat yang merugikan,
- d. Memantau dampak dari tindakan perbaikan (Kumar, 2017).

Selain farmakovigilans, dikenal juga istilah efek samping obat (ESO), yang diartikan WHO sebagai respon terhadap obat yang bersifat merugikan dan tidak dikehendaki, yang terjadi dalam dosis lazim dipakai pada manusia untuk pencegahan, diagnosa, terapi penyakit, atau untuk modifikasi fungsi fisiologis tertentu. Prevalensi yang tinggi pada ESO meningkatkan secara tajam morbiditas dan mortalitas, baik itu yang terjadi di lingkungan masyarakat maupun di rumah sakit. ESO juga menjadi penyebab utama mortalitas dan morbiditas di banyak negara. Untuk dapat meminimalisir ESO yang tak diinginkan, sistem farmakovigilans mampu membantu untuk melakukan pemantauan. Sistem regulasi ini bertujuan untuk mendeteksi perubahan dalam keseimbangan asas manfaat risiko obat yang menjadi jelas selama penggunaan klinis rutin di masyarakat. Saat sinyal keamanan dievaluasi dan dikonfirmasi bahwa menunjukkan adanya sinyal bahaya, maka akan segera diambil tindakan pengaturan yang tepat guna mengurangi risiko, seperti mengubah obat yang digunakan, pembatasan dosis, atau kontraindikasi (Goedecke, 2018).

Termasuk dalam aktifitas Farmakovigilans adalah pengumpulan laporan dugaan efek yang tidak diinginkan (*suspected adverse reaction*). *Adverse reaction* adalah respons terhadap produk pengobatan (*medical products*) yang berbahaya dan tidak diinginkan, termasuk yang ditimbulkan pada kondisi penggunaan sesuai izin edar yang disetujui, penggunaan di luar izin yang disetujui termasuk penggunaan dalam dosis berlebih, penggunaan di luar indikasi (*off-label use*), penggunaan yang tidak tepat (*misuse*), penyalahgunaan (*abuse*) dan kesalahan pengobatan (*medication error*), serta paparan akibat pekerjaan (*occupational exposure*). Secara khusus Farmakovigilans diharapkan mampu meningkatkan keamanan dan kesehatan masyarakat

terhadap risiko akibat penggunaan obat.

Kerja sama internasional lain, pada penyusunan panduan Farmakovigilans dilakukan melalui *International Conference on Harmonization* (ICH), dan negara-negara yang terlibat adalah USA, Jepang, dan UE. Sementara itu, *Yellow Card Scheme* dibuat Inggris pada 1964, yang selanjutnya menjadi sebuah sistem pengumpulan informasi terhadap *suspected adverse drug reaction* (ADR) (Nofiarny; Dexa Group, 2016).

Penerapan farmakovigilans di rumah sakit juga sudah diatur dengan baik dalam “Peraturan Menteri Kesehatan No. 72 Tahun 2016 tentang Standar Pelayanan Kefarmasian di Rumah Sakit”, dengan pelayanan yang sudah mencakup:

- a. Pengkajian dan Pelayanan Resep
- b. Penelusuran Riwayat Penggunaan Obat
- c. Rekonsiliasi Obat
- d. Pelayanan Informasi Obat (PIO)
- e. Konseling
- f. Visite
- g. Pemantauan Terapi Obat (PTO)
- h. Monitoring Efek Samping Obat (MESO)
- i. Evaluasi Penggunaan Obat (EPO)
- j. Dispensing Sediaan Steril
- k. Pemantauan Kadar Obat dalam Darah (PKOD)

BPOM telah mencetuskan serangkaian upaya sosialisasi agar Farmakovigilans dapat segera diketahui dan dipahami oleh semua pelaku pengobatan di Indonesia, yaitu antara lain Industri Farmasi dan Rumah Sakit/Tenaga Medis. Teknis Pelaporan efek samping obat juga terus dikembangkan oleh BPOM, antara lain lewat Subsite Farmakovigilans - Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia yang dapat diakses di <http://e-meso.pom.go.id> (BPOM-JICA, 2020).

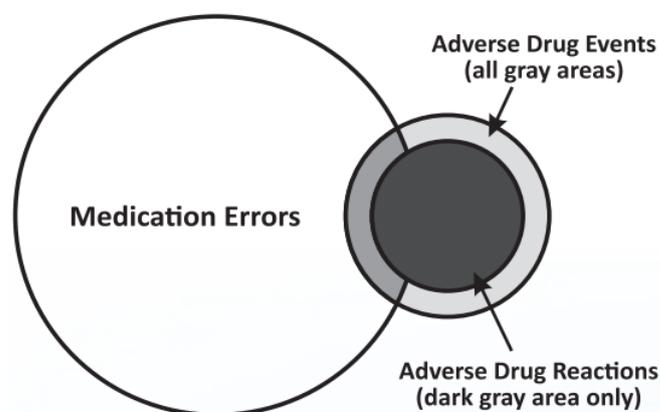
2.3.1 Definisi dan Terminologi Terkait Pengalaman Keamanan Klinis

Definisi pada istilah kejadian tak diinginkan, efek samping obat, dan efek samping obat yang tak terduga sudah disepakati oleh lebih dari 30

Collaborating Centers of WHO International Drug Monitoring Centre (Uppsala, Swedia) (BPOM-JICA, 2020).

- a. Kejadian Tidak Diinginkan (KTD) / (*Adverse Event/AE*)
Segala kejadian medis yang tak diinginkan, terjadi selama terapi penggunaan obat tetapi belum tentu disebabkan oleh obat tersebut.
- b. Efek Samping Obat (ESO) / (*Adverse Drug Reaction/ADR*)
Semua respons pada suatu obat yang merugikan dan tidak diinginkan, yang terjadi pada dosis yang lazim digunakan pada manusia untuk pencegahan, diagnosis, terapi penyakit atau untuk modifikasi fungsi fisiologis.

Pengertian ESO kerap disalahartikan dengan pengertian KTD. ESO ialah jenis KTD yang penyebabnya bisa secara langsung dikaitkan dengan obat dan sifat fisiologisnya. Perbedaan di antara keduanya adalah: ESO terjadi pada pemberian dan dosis normal, sementara KTD tidak selalu berkaitan dengan efek obat.



Gambar 2.3 Hubungan Istilah-istilah Utama dalam Pemberian Obat

2.3.2 Kejadian Tidak Diinginkan Serious (KTDS)/ Serious Adverse Event (SAE)

Kejadian tidak diinginkan serius (KTDS) meliputi semua kejadian medis yang terkait konsumsi obat yang mengakibatkan:

- a. Kematian
- b. Keadaan yang berpotensi mengancam jiwa
- c. Pasien membutuhkan perawatan di rumah sakit

- d. Penambahan waktu perawatan di rumah sakit
- e. Mengalami cacat secara tetap
- f. Terjadi Kelainan bawaan atau cacat lahir
- g. Kejadian medis penting yang lainnya

2.3.3 Dugaan atas Efek Samping Obat yang Dapat Diperkirakan (*Expected Adverse Drug Reaction*)

Pelaporan segera bertujuan menjadikan regulator, investigator dan pihak-pihak terkait lainnya cepat mendapatkan informasi terbaru yang penting mengenai reaksi serius. Sebab itu pelaporan biasanya menyertakan reaksi yang tak teramati sebelumnya (tidak terdokumentasi), dan pedoman yang dibutuhkan mengenai bagaimana mendefinisikan suatu peristiwa sebagai kejadian tak terduga atau kejadian yang diduga.

2.3.4 Efek Samping yang Tidak Terduga (*Unexpected Adverse Drug Reaction*)

Efek samping obat yang tidak terduga adalah reaksi merugikan yang sifat atau tingkat keparahannya tidak tercantum dalam informasi produk yang disetujui otoritas regulatori (Badan POM) atau tak bisa diperkirakan dari karakteristik obat. Dokumen atau peristiwa berikut akan digunakan untuk menentukan apakah suatu kejadian/reaksi kejadian tak diinginkan sudah bisa diperkirakan.

- a. Terkait obat yang belum disetujui untuk dapat dipasarkan secara luas di negara lain, maka acuan/pedoman berupa brosur obat yang berasal dari negara tersebut
- b. Laporan yang menambahkan informasi penting tentang kekhususan atau level keparahan dari ESO serius yang telah diketahui dan didokumentasikan tergolong kejadian yang tidak terduga.

2.3.5 Klasifikasi Efek Samping Obat (ESO)

Efek Samping Obat (ESO) adalah penyebab yang utama pada morbiditas dan mortalitas. Secara historis, ESO telah diklasifikasikan dengan tipe A atau tipe B. Akan tetapi, tidak semua ESO masuk ke dalam kategori tipe A dan tipe B. Sehingga, kategori tambahan sudah dikembangkan sebagai berikut.

2.2.5.1 Klasifikasi ESO secara Umum (Dosis dan Waktu Pemakaian)

a. TIPE A: Terkait dengan Dosis (*Augmented*)

Tipe A merupakan perpanjangan dari efek farmakologi dan biasanya terjadi sekitar $\pm 80\%$ dari seluruh efek samping obat.

b. TIPE B: Tidak Terkait dengan Dosis (*Bizarre*)

Tipe ini tidak terjadi secara umum, tidak terkait dosis dan tidak terkait mekanisme kerja obat. Efek samping tipe B ini tidak dapat diprediksi sehingga tingkat mortalitasnya tinggi.

c. TIPE C: Terkait dengan Dosis & Terkait dengan Waktu (*Chronic*)

Efek samping obat tipe C terkait dengan besar dosis, lama pemberian obat (kumulatif) dan tidak umum terjadi.

d. TIPE D: Terkait dengan Waktu (*Delayed*)

Efek sampingnya lebih dikaitkan dengan waktu pemakaian obat serta tidak umum terjadi (*uncommon*).

e. TIPE E: Berhenti Menggunakan Obat (*End of Use*)

Tipe E tidak umum terjadi (*uncommon*). Efeknya langsung dirasakan (terjadi) setelah pasien berhenti menggunakan obat (*withdrawal*).

f. TIPE F: Kegagalan Terapi yang Tidak Diduga (*Failure*)

Efek ini umum terjadi karena kegagalan terapi dan biasanya dikaitkan dengan takaran/dosis atau akibat dari interaksi obat.

2.3.6 ESO Berdasarkan Frekuensi Kejadian

Selain berdasarkan yang diuraikan di atas, ada juga kategori berdasarkan frekuensi kejadian sebagaimana dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 2.10 ESO berdasarkan Frekuensi Kejadian

Kategori	frekuensi kejadian ESO
erat umum (<i>very common</i>)	10
umum (<i>common</i>)	100 dan < 1/ 10
tidak umum (<i>uncommon</i>)	1000 dan < 1/ 100
langka (<i>rare</i>)	10.000 dan < 1/ 1000
erat jarang (<i>very rare</i>)	10.000

2.3.7 Mengidentifikasi ESO (Efek Samping Obat)

Mengingat ESO dapat timbul melalui mekanisme fisiologis dan patologis yang sama dengan mekanisme terjadinya suatu penyakit, terkadang sulit dan hampir tidak mungkin membedakannya. Berbagai langkah berikut ini bisa membantu mengkaji kemungkinan suatu ESO:

- a. Memastikan obat yang diterima pasien dikonsumsi sesuai dosis yang disarankan.
- b. Memverifikasi onset (mulai terjadinya) ESO yang dicurigai sesudah obat dikonsumsi pasien; diskusikanlah secara teliti keluhan apa yang dirasakan oleh pasien setelah mengonsumsi obat tersebut.
- c. Menentukan interval waktu di antara awal pengobatan dengan onset kejadian yang dicurigai sebagai ESO.
- d. Mengevaluasi ESO yang dicurigai sesudah berhentinya penggunaan obat atau menurunkan dosis dan selalu mengamati kondisi pasien.
- e. Menganalisa kemungkinan penyebab lain (selain obat) yang mungkin berperan menimbulkan reaksi tersebut. Menggunakan literatur terkini dan relevan serta pengalaman sebagai profesional layanan kesehatan mengenai obat dan ESO dan memverifikasi apakah terdapat laporan sebelumnya yang menyimpulkan hubungan antara obat dengan ESO.

2.3.8 Penilaian Kausalitas

Farmakovigilans meliputi pelaporan mengenai kejadian tidak diinginkan yang diduga diakibatkan oleh penggunaan obat. Dalam praktik klinisnya, relasi antara penggunaan obat dengan KTD dapat merupakan “hubungan

kausal” yang sangat pasti terjadi (*certain*) atau kemungkinan besar tidak terjadi (*unlikely*); sementara itu, sebagian besarnya ada pada level antara yang ekstrem: belum pasti terjadi (*possible*) atau bisa terjadi (*probable*).

Pemecahan persoalan ini, dilakukan melalui sistem yang dikembangkan untuk menilai kausalitas yang terstruktur. Akan tetapi, tidak ada satu pun sistem yang sempurna yang dapat menghasilkan perhitungan kuantitatif kemungkinan hubungan yang andal dan tepat. Tetapi penilaian kausalitas adalah prosedur rutin yang umum dalam farmakovigilans.

Tabel 2.11 Kemampuan dan Keterbatasan Penilaian Kausalitas terhadap Pengkajian Laporan ESO

Apa yang dapat dilakukan dengan penilaian kausalitas	Apa yang tidak dapat dilakukan dengan penilaian kausalitas
Mengurangi perbedaan pendapat di antara para penilai	Memberikan pengukuran kuantitatif yang akurat tentang kemungkinan adanya hubungan
Klasifikasi kemungkinan adanya hubungan	Membedakan kasus yang valid dan yang tidak valid
Tandai setiap laporan kasus	Membuktikan hubungan antara obat dan kejadian
Pengkajian secara ilmiah	Menghitung kontribusi obat dalam perkembangan kejadian tidak diinginkan
-	Mengubah ketidakpastian menjadi kepastian

2.3.8.1 Informasi yang Diperlukan Saat Penilaian Kausalitas

a. Kriteria Dasar untuk Penilaian Kausalitas

- 1) Farmakologi dan pengetahuan sebelumnya mengenai ESO
- 2) Ada hubungan waktu antara terjadinya KTD dan konsumsi obat
- 3) Bisa diuraikan secara medis/biologis
- 4) Kemungkinan atau pengecualian penyebab yang lainnya
- 5) Analisis seluruh yang ada dalam laporan dan catat data yang TIDAK ada dalam laporan

b. Kriteria Penting untuk Kausalitas

- 1) Indikasi produk (durasi penggunaan obat)

- 2) Hubungan sementara KTD dengan penggunaan obat
 - (a) Terjadinya KTD = “*challenge*”
 - (b) Tidak ada KTD saat obat dihentikan = positif “*de-challenge*”
 - (c) Munculnya kembali KTD apabila obat diberikan kembali = positif “*re-challenge*”
- 3) Paparan sebelumnya= “*pre-challenge*”: (terhadap obat yang dicurigai)
 - (a) “*Pre-challenge*” positif = KTD terjadi di masa lalu ketika pasien terpapar obat.
 - (b) “*Pre-challenge*” negatif = KTD tidak terjadi di masa lalu ketika pasien terpapar obat.

c. Cara Menentukan Kausalitas

- 1) Penilaian Klinis
- 2) Algoritma
- 3) Metode yang lainnya (Probabilistik, Analisis Bayesian)

d. Penilaian Kausalitas Naranjo

Kuisisioner yang dirancang Naranjo *et al.* pada tahun 1991 dari Universitas Toronto dan sering disebut sebagai Skala Naranjo. Skala ini dikembangkan untuk membantu standarisasi penilaian kausalitas untuk semua ESO. Bertujuan guna menentukan kemungkinan apakah ESO disebabkan oleh obat ataukah oleh faktor yang lainnya. Probabilitas diberikan dengan skor sangat pasti, dapat terjadi, belum pasti terjadi atau diragukan.

Penilaian Skor Algoritma Naranjo:

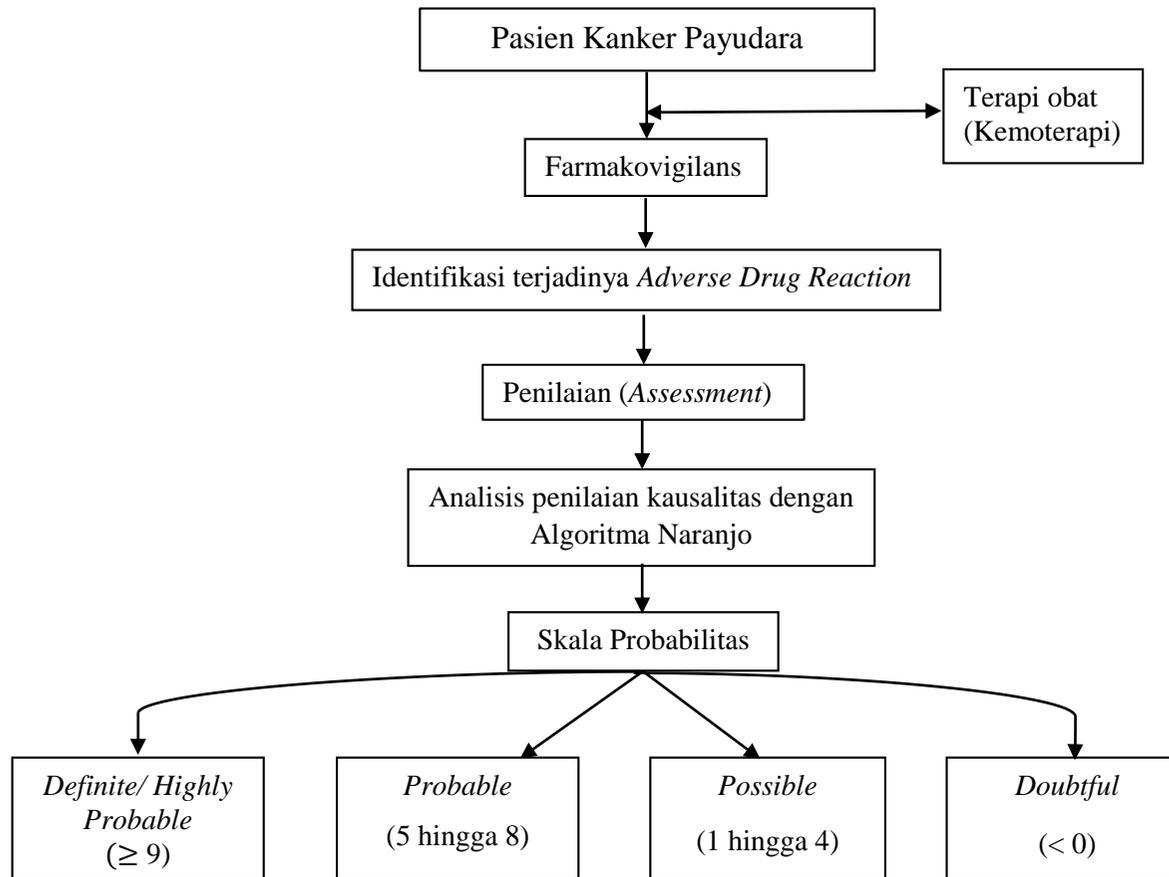
Tabel 2.12 Skala Probabilitas ESO

Nilai	Interpretasi atas nilai
Nilai keseluruhan ≥ 9	Sangat pasti (<i>Definite/Highly Probable</i>). Reaksinya (1). Mengikuti urutan temporal yang wajar setelah obat atau dimana tingkat obat toksik telah ditetapkan dalam cairan atau jaringan tubuh, (2). Mengikuti respons yang diketahui terhadap obat yang dicurigai, dan (3). Dikonfirmasi oleh peningkatan penghentian penggunaan obat dan muncul kembali pada paparan ulang
Nilai keseluruhan 5 hingga 8	Dapat terjadi (<i>Probable</i>). Reaksinya (1). Mengikuti urutan temporal yang wajar setelah obat, dan (2). Mengikuti respons yang diketahui terhadap obat yang dicurigai, (3). Dikonfirmasi dengan penghentian penggunaan obat tetapi tidak oleh paparan obat, dan (4). Tidak dapat dijelaskan secara wajar oleh karakteristik penyakit pasien yang diketahui.
Nilai keseluruhan 1 hingga 4	Belum pasti terjadi (<i>Possible</i>). Reaksinya (1). Mengikuti urutan temporal setelah obat, dan (2). Kemungkinan mengikuti pola yang diketahui terhadap obat yang dicurigai, dan (3). Dapat dijelaskan oleh karakteristik penyakit pasien.
Nilai keseluruhan $0 <$	Diragukan (<i>Doubtful</i>) Reaksi itu kemungkinan terkait faktor-faktor selain obat

Dalam hal ini, terdapat juga kesulitan dalam menilai kausalitas yang antara lain disebabkan oleh:

- a. Ketidaklengkapan informasi
- b. Polifarmasi
- c. Variabilitas respon klinis
- d. KTD menyerupai perjalanan penyakit utama
- e. Penyakit kambuhan
- f. Penilaian klinis dari perspektif yang berbeda

2.4 Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Kerangka Konsep