

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Telaah Pustaka**

##### **1. Kanker Payudara**

###### **a. Definisi**

Kanker payudara merupakan pertumbuhan sel payudara yang tidak terkendali karena perubahan abnormal dari suatu gen yang bertanggung jawab atas pengaturan pertumbuhan sel. Normalnya, sel payudara lama akan mati dan digantikan oleh sel baru yang lebih ampuh, sel ini akan meregenerasi untuk mempertahankan fungsi payudara (Putra, 2015).

###### **b. Epidemiologi**

Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDA), prevalensi kanker diketahui lebih tinggi pada perempuan dibandingkan laki-laki. Data ini diketahui dari dua survey dimana pria meningkat dari 0,6% menjadi 2,2% dan wanita dari 0,74% menjadi 2,85%. Hal ini disebabkan karena adanya jenis kanker spesifik yang dialami mayoritas perempuan seperti kanker payudara dan kanker serviks yang paling banyak dilaporkan di Indonesia. Adanya kanker tertentu yang menyerang sebagian besar wanita menjadi penyebab dari hal tersebut, seperti kanker serviks dan kanker payudara, yang paling banyak dilaporkan di Indonesia. Diketahui pula adanya data yang bersumber dari Rumah Sakit Dharmais pada tahun 2018 yang menunjukkan bahwa kasus kanker terbanyak adalah kanker payudara sebesar 19,8%. Maka dari itu jenis kanker payudara menjadi penyumbang terbesar dari semua kanker (Pangribowo, 2019).

###### **c. Etiologi**

Etiologi pada penderita kanker payudara memiliki sifat multifaktor yang melibatkan faktor genetik, lingkungan dan reproduksi yang saling berinteraksi melalui mekanisme yang

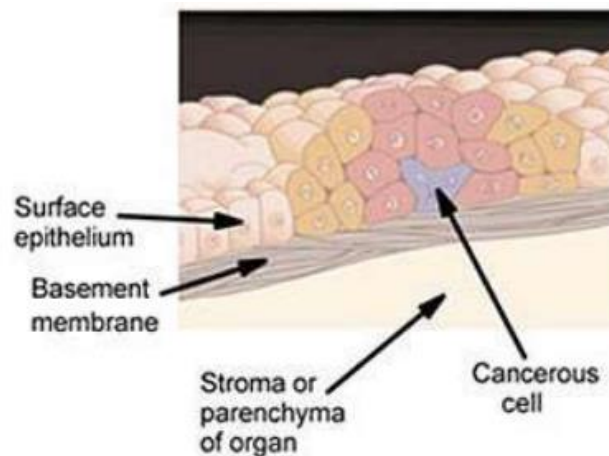
kompleks. Faktor risiko reproduksi untuk kanker payudara termasuk tidak memiliki anak, kehamilan pertama yang terlambat, menstruasi pertama pada remaja, dan menopause yang terlambat. Selain faktor reproduksi yang merupakan faktor risiko kanker payudara ternyata faktor reproduksi juga ditemukan sebagai faktor risiko untuk kanker ovarium dan endometrium. Dalam hal ini dapat disimpulkan bahwa hormon steroid endogen memiliki peran penting di dalam etiologi kanker payudara (Prastiwi & Kusumawati, 2017).

d. Patofisiologi

Interaksi faktor lingkungan dengan genetik PI3K/AKT dan RAS/MEK/ERK, yang melindungi sel normal dari apoptosis sehingga menjadi penyebab patofisiologi dari kanker payudara. Ketika gen yang terlibat dalam pengkodean *pathway* bermutasi, sel-sel yang tidak berfungsi dengan baik tidak dapat melakukan apoptosis, yang mengarah ke awal kanker. Produksi estrogen berhubungan dengan mutasi ini. Selain itu, abnormal dari pensinyalan faktor pertumbuhan dapat mendorong pertumbuhan sel-sel ganas. Peningkatan pertumbuhan kanker dikarenakan ekspresi leptin dan jaringan adiposa payudara (Nafis & Sofian, 2018).

e. Kanker Payudara Menurut Perkembangan

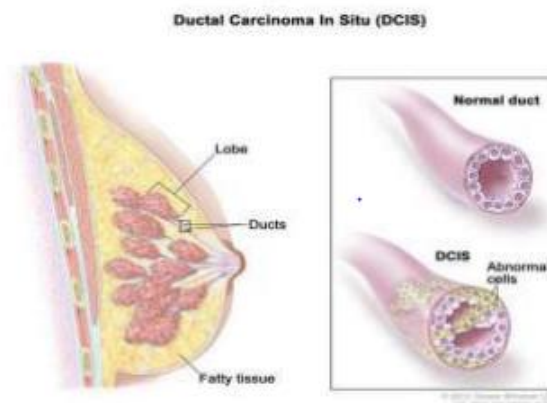
Kanker payudara memiliki 2 kategori berdasarkan perkembangannya, yaitu Kanker payudara *invasif* dan *non-invasif* atau dikenal karsinoma *in-situ*. Menurut Krisdianto, (2019), perkembangan kanker dibagi menjadi 4, yaitu:

1) Karsinoma *in-situ*

**Gambar 2. 1 Karsinoma *in-situ***

**Sumber: Krisdianto, (2019)**

Keadaan dimana sel epitel malignan terletak di pembuluh (*duct*) atau lobules disebut dengan Karsinoma *in-situ*. suatu keadaan di mana sel epitel malignan berada di dalam pembuluh (*duct*) atau lobules. Jenis ini bersifat tidak menyebar melebihi membran dasarnya (Krisdianto, 2019).

2) *Ductal carcinoma in-situ* (DCIS)

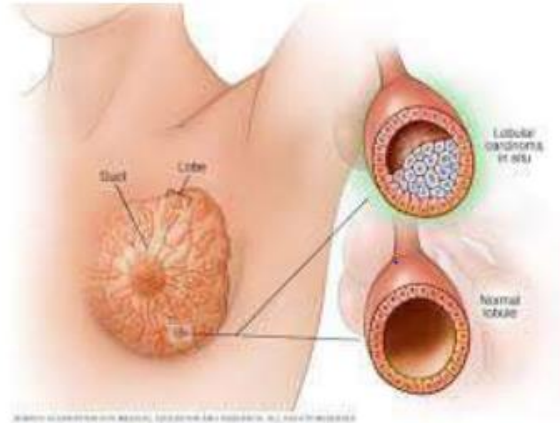
**Gambar 2. 2 *Ductal carcinoma in-situ* (DCIS)**

**Sumber: Krisdianto, (2019)**

*DCIS* dapat berkembang meniru ductal atau setelah menginfeksi lobulus. Sebagian besar lesi berukuran kecil (tidak teraba), menyebar ke seluruh pembuluh dan lobulus payudara, sehingga dapat menginfeksi. Kebanyakan berupa

lesi yang berukuran kecil (tidak dapat diraba hingga dirasakan) dapat menyebar menginfeksi seluruh pembuluh dan lobules pada payudara (Krisdianto, 2019).

### 3) *Lobular carcinoma in-situ* (LCIS)

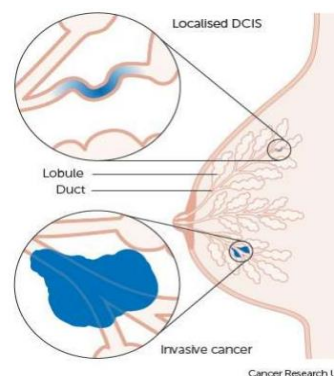


**Gambar 2. 3 *Lobular carcinoma in-situ* (LCIS)**

**Sumber: Krisdianto, (2019)**

Struktur lobular yang menjadi dasar pertumbuhan *LCIS* bersifat stabil karena proliferasi sel yang bersifat klonal tetapi sel yang berkembang ini tidak mengubah ruang di sekitarnya maka hal ini disebut dengan *LCIS*. Biasanya terlihat pada sekitar 1-4% kanker payudara (Krisdianto, 2019).

### 4) Karsinoma Invasif



**Gambar 2. 4 Karsinoma Invasif**

**Sumber: Krisdianto, (2019)**

Karsinoma invasif atau yang disebut juga karsinoma infiltrasi yang berkembang sampai melewati jaringan membran dasarnya. Perkembangannya ini secara terus

menerus dapat berlangsung hingga dapat menembus jaringan parenkim payudara yang selanjutnya menuju ruang *lymphovascular* sampai bermetastasis pada nodus limfa ataupun jaringan sekitarnya (Krisdianto, 2019).

f. Tanda dan Gejala Kanker Payudara

Tanda dan gejala berikut menunjukkan kanker payudara :

- 1) Perubahan ukuran payudara terjadi terlepas dari apakah ukuran payudara kecil, besar, atau tampak miring secara tidak wajar ke arah tertentu (Krisdianto, 2019).
- 2) Perubahan kulit terjadi, seperti berikut:
  - a) Permukaan kulit payudara terlihat adanya kerutan atau cekungan. Menjadi lebih tebal dan berkerut seperti kulit jeruk (Krisdianto, 2019).
  - b) Kulit kemerahan, bengkak dan lebih hangat dari biasanya (Krisdianto, 2019).
  - c) Kulit terasa gatal (Krisdianto, 2019).
- 3) Payudara terdapat benjolan
  - a) Benjolan selalu ada dan biasanya muncul bahkan setelah siklus menstruasi (Krisdianto, 2019).
  - b) Benjolan tidak mengakibatkan rasa sakit, tetapi terasa keras dan terkadang lembut serta tidak bergerak seperti terikat pada dada (Krisdianto, 2019).
  - c) Umumnya sangat kecil untuk benjolan pada ketiak, biasanya menandakan bahwa kanker payudara telah menyebar ke sistem limfa (Krisdianto, 2019).
- 4) Puting mengalami perubahan
  - a) Puting tertarik ke dalam dan juga terdapat adanya lekukan (Krisdianto, 2019).
  - b) Cairan beserta darah keluar pada puting (Krisdianto, 2019).
  - c) Puting dapat mengeras, menimbulkan luka bahkan bisul dan kulit puting bersisik (Krisdianto, 2019).

g. Stadium Kanker Payudara

Kanker payudara didiagnosis dengan berbagai stadium yang memiliki perbedaan. Pada stadium awal, kesembuhan yang lebih besar mungkin terjadi. Stadium-stadium tersebut adalah:

1) Stadium I

Stadium I ditandai dengan tumor berukuran tidak lebih dari 2-2,25 cm, belum menyebar ke kelenjar getah bening ketiak. Kesembuhan 70% kemungkinan terjadi pada tahap ini. Pemeriksaan harus dilakukan di laboratorium agar dapat mengetahui ada tidaknya metastasis ke bagian tubuh yang lain (Ariani, 2015).

2) Stadium II

Bentuk tumor pada stadium II besarnya lebih dari 2,25 cm dan sudah terjadi metastasis pada kelenjar getah bening di ketiak. Bergantung pada seberapa jauh sel kanker telah menyebar, kemungkinan pemulihannya hanya 30-40% (Ariani, 2015).

Pembedahan yaitu mengangkat sel kanker di seluruh bagian yang menyebar biasa dilakukan pada stadium I dan II, dan memastikan tidak ada sel kanker yang tersisa setelah operasi maka dilakukan radiasi (Ariani, 2015).

3) Stadium III

Tumor memiliki bentuk yang cukup besar dengan ukurannya 3 sampai 5 cm, dan hampir ke seluruh tubuh sel sel kanker telah tersebar, sehingga tingkat dari kesembuhannya rendah. penyinaran dan kemoterapi adalah pengobatan yang hanya dapat dilakukan. Operasi dapat dilakukan pada beberapa kasus bertujuan untuk mengangkat payudara yang parah. Permukaan kulit muncul benjolan dan dapat pecah serta berdarah (Ariani, 2015).

#### 4) Stadium IV

Stadium IV tumor memiliki ukuran lebih besar dari 5 cm dan dalam kondisi yang mulai lemah sel kanker menyebar ke organ di seluruh tubuh. Tidak lagi berarti jika dilakukan pengobatan payudara. Pasien yang secara fisik sangat lemah maka dapat dilakukan pengobatan terapi hormon dengan adanya progesteron reseptor (PR) atau estrogen reseptor (ER) positif serta dengan syarat dapat dipertimbangkan kemoterapi sebelumnya yang telah didapat (Ariani, 2015).

### 2. Regimen Kemoterapi Kanker Payudara

Salah satu pengobatan yang dianjurkan adalah kemoterapi. Kemoterapi adalah terapi antikanker yang dapat membunuh sel tumor dengan mengganggu fungsi dan regenerasi sel, serta ditujukan untuk penyembuhan, pengendalian, dan paliatif (Pratiwi *et al.*, 2017).

Kemoterapi merupakan salah satu pengobatan bagi pasien kanker payudara. Bekerja sama dalam membunuh sel kanker merupakan regimen kemoterapi. Meningkatkan kerusakan sel kanker dan mengurangi risiko adalah tujuan utama pada kemoterapi kombinasi. Berkembangnya sel kanker yang resisten terhadap satu jenis (Arianto *et al.*, 2017).

Pada kajian Kementerian Kesehatan RI, (2019) menyatakan bahwa beberapa kombinasi kemoterapi yang telah menjadi standar pengobatan lini pertama ditunjukkan pada Tabel 2.1

**Tabel 2. 1 Regimen Kemoterapi Lini Pertama**

Nama Terapi	Nama Obat	Lama Penggunaan
CMF	Cyclophosphamide 100 mg/m <sup>2</sup> , hari 1 s/d 14 (oral) (dapat diganti injeksi	Interval 3-4 minggu, 6 siklus

	cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> , hari 1 & 8)	
	Methotrexate 50 mg / m <sup>2</sup> IV, hari 1 & 8	
	Fluoro-uracil 500 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1 & 8	
CAF	Cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> , hari 1	Interval 3 minggu / 21 hari, 6 siklus
	Doxorubin 50 mg/m <sup>2</sup> , hari 1	
	5 Fluorouracil 500 mg/m <sup>2</sup> , hari 1	
CEF	Cyclophosphamide 500 mg/m <sup>2</sup> , hari 1	Interval 3 minggu / 21 hari, 6 siklus
	Epirubicin 70 mg/m <sup>2</sup> , hari 1	
	5 Fluorouracil 500 mg/m <sup>2</sup> , hari 1	

**Sumber: Kementerian Kesehatan RI, (2019)**

Adapun pengobatan terapi regimen kemoterapi lanjutan pada kajian Kementerian Kesehatan RI, (2019) terlihat pada tabel 2.2:

**Tabel 2. 2 Regimen Kemoterapi Lanjutan**

Nama Terapi	Nama Obat	Lama Pengguna an
AC	Adriamicin 80 mg/m <sup>2</sup> , hari 1	Interval 3-4 minggu, 4 siklus
	Cyclophosphamide 600 mg/m <sup>2</sup> , hari 1	
TA (Kombinasi Taxane – Doxorubicin)	Paclitaxel 170 mg/m <sup>2</sup> , hari 1	Interval 3 minggu / 21 hari, 4 siklus
	Doxorubin 90 mg/m <sup>2</sup> , hari 1	
	Docetaxel 90 mg/m <sup>2</sup> , hari 1	



	Doxorubin 90 mg/m <sup>2</sup> , hari 1	
ACT	Cisplatin 75 mg/m <sup>2</sup> IV, hari 1	Interval 3 minggu /
TC	Docetaxel 90 mg/m <sup>2</sup> , hari 1	21 hari, 6 siklus

**Sumber: Kementerian Kesehatan RI, (2019)**

Tabel 2.2 menunjukkan pengobatan terapi regimen kemoterapi lanjutan pada kajian Kementerian Kesehatan RI, (2019):

### 3. Interaksi Obat

#### a. Definisi

Interaksi ialah suatu keadaan ketika suatu kondisi di mana efek suatu obat berubah karena adanya obat lain, obat herbal, makanan, minuman, atau bahan kimia lainnya. Jika kedua peristiwa ini memiliki mekanisme yang sama, konsekuensi interaksi meningkatkan toksisitas obat atau menurunkan efek obat (Baxter, 2008).

#### b. Jenis-jenis Interaksi Obat

Interaksi antar obat dapat dikategorikan berdasarkan mekanismenya yaitu:

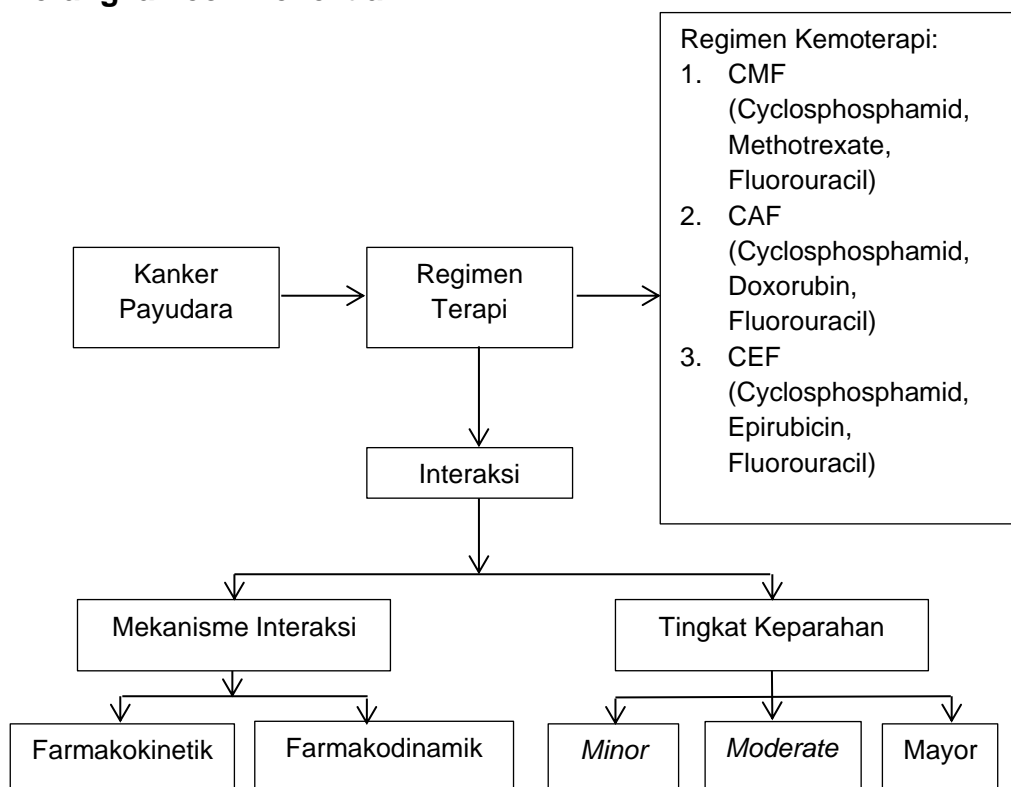
- 1) Perilaku: interaksi obat-obat terjadi ketika satu obat mengubah perilaku pasien untuk memodifikasi kepatuhan dengan obat lain (Snyder *et al.*, 2012).
- 2) Farmasetik: interaksi obat-obat terjadi ketika formulasi satu obat diubah oleh obat lain sebelum diberikan (Snyder *et al.*, 2012).
- 3) Farmakokinetik: interaksi obat terjadi ketika satu obat mengubah konsentrasi sistemik obat lain, mengubah berapa banyak dan untuk berapa lama obat itu ada di tubuh (Snyder *et al.*, 2012).
- 4) Farmakodinamik: interaksi obat terjadi ketika obat yang berinteraksi memiliki salah satu efek aditif, dalam hal ini efek keseluruhannya adalah meningkatkan atau efek yang

berlawanan akan berkurang atau bahkan dibatalkan (Snyder *et al.*, 2012).

c. Tingkat Keparahan

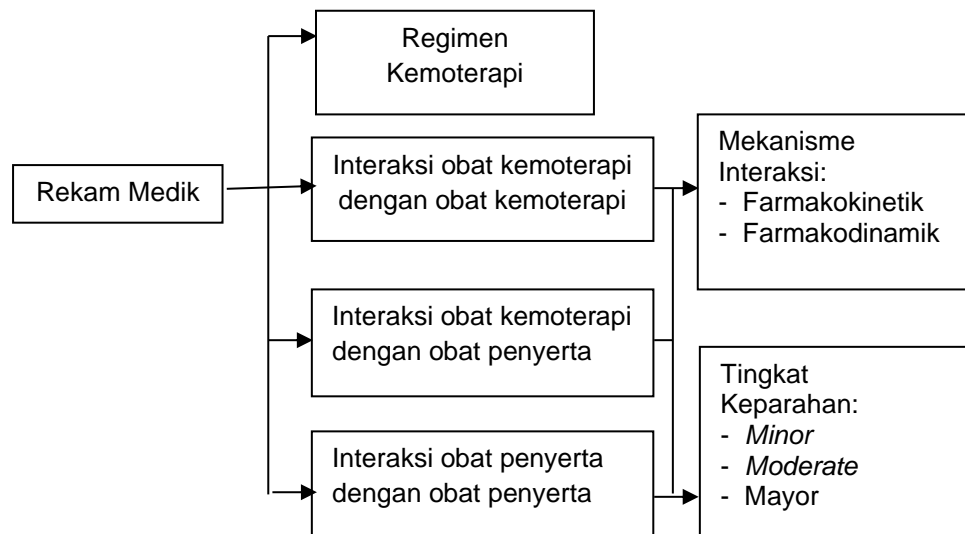
Dalam menilai risiko dan manfaat pengobatan sangat penting tingkat keparahan interaksi obat. Tingkat keparahan interaksi dibagi menjadi interaksi *minor* (efek ringan/mudah ditangani), interaksi *moderate* (efek sedang/dapat menyebabkan kerusakan organ), dan interaksi *mayor* (fatal dapat juga mengakibatkan kematian) (Kusuma *et al.*, 2018).

## B. Kerangka Teori Penelitian



**Gambar 2. 5 Kerangka Teori Penelitian**

### C. Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 2. 6 Kerangka Konsep Penelitian

### D. Keterangan Empiris

Regimen kemoterapi yang terdapat di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda dengan penggunaan terbanyak yaitu kombinasi Docetaxel + Gemcitabine sebesar 50% (Arianto *et al.*, 2017). Regimen pengobatan kemoterapi tersebut berdasarkan Dipiro (2012) termasuk umum digunakan untuk pasien kanker payudara metastasis (Arianto *et al.*, 2017).

Subjek penelitian adalah pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi dan dirawat di RSUD Abdul Wahab Sjahranie, Samarinda. Sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut yang bertujuan untuk mengetahui profil pengobatan kemoterapi dan interaksi obat pada pasien kanker payudara.