

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Payudara

2.1.1 Definisi Kanker Payudara

Kanker Payudara atau *Carcinoma mammae* merupakan sebuah tumor ganas yang menyerang jaringan payudara, seperti kelenjar susu, saluran kelenjar dan jaringan penunjang tumor ini muncul dari epitel lobular dan biasanya timbul penebalan payudara. *Carsinoma lobular* dan *ductal* yang menginfiltrasi dan menyebar ke tulang, paru-paru, hati, adrenal, pleura, kulit, atau otak. Kanker payudara adalah penyakit patologis yang dimulai dengan perubahan genetik pada sel dan mungkin memerlukan waktu cukup lama hingga dapat teraba/terasa (Suddarth's, 2010).

2.1.2 Gejala Kanker Payudara

Gejala awal kanker payudara yang paling umum meliputi munculnya benjolan atau pembengkakan di sekitar payudara. Sedangkan gejala kanker payudara khususnya mencakup perubahan pada kulit, seperti adanya cekungan, penarikan atau perubahan arah puting susu, serta rasa sakit, sensasi tekanan, atau perasaan gatal saat disentuh, dan keluarnya darah dari puting susu. Perubahan kulit yang terjadi meliputi adanya penebalan pori-pori, serupa dengan tekstur kulit jeruk, dan mungkin terjadi ulserasi pada payudara yang merupakan tanda lebih lanjut dari perkembangan kanker payudara (Rahmi & Andika, 2022).

2.1.3 Etiologi dan Faktor Resiko

Hingga saat ini, belum dapat dipastikan penyebab dari kanker payudara. Namun, diduga penyebab kanker payudara adalah multifaktorial. Menurut Suddarth's (2010) terdapat beberapa faktor resiko tinggi terkena kanker payudara, diantaranya :

- a. Jenis kelamin (Perempuan)

Sebagian kasus kanker payudara terjadi pada perempuan, yaitu sebanyak 99%. Sementara hanya 1% dari kasus kanker payudara yang terjadi pada pria (Smolarz *et al.*, 2022).

b. Terdapat Riwayat kanker payudara sebelumnya

Risiko kanker payudara dapat meningkat dua kali lipat jika terdapat satu atau lebih anggota keluarga inti mengalami kondisi ini. Semakin muda (usia) anggota keluarga yang terkena kanker, semakin besar kemungkinan bahwa penyakit tersebut bersifat keturunan. Wanita yang memiliki riwayat keluarga, seperti ibu, saudara perempuan, atau kakak, yang menderita kanker payudara memiliki risiko 2 – 3 kali lipat lebih tinggi (Nurhayati, 2019)

c. Mutasi genetik (BRCA1 atau BRCA2)

Mutasi pada gen BRCA1 atau BRCA2 merupakan salah satu faktor predisposisi genetik penting pada kanker payudara. Gen ini merupakan penekan tumor yang berperan penting dalam mengatur fungsi protein RAD51 untuk invasi untai dalam perbaikan rekombinasi homolog (Saleh-Gohari *et al.*, 2012)

d. Usia dan Faktor hormon

Usia <12 tahun (pertama kali haid), usia menopause, nuliparitas, dan kelahiran pertama >30 tahun dapat meningkatkan risiko untuk terkena kanker payudara. Hal ini disebabkan kondisi hormon tubuh yang tidak seimbang yang berinteraksi dengan jaringan payudara yang banyak dan sangat responsif (Dipiro *et al.*, 2020).

e. Faktor lainnya adanya paparan radiasi ionisasi selama remaja atau saat dewasa (awal), obesitas, konsumsi alkohol, diet tinggi lemak.

2.1.4 Patofisiologi

Kanker payudara biasanya pertama kali terdeteksi berupa benjolan atau adanya penebalan pada payudara yang dapat terdeteksi melalui pemeriksaan mandiri atau dengan skrining mammogram. Sementara biopsi jaringan digunakan untuk menegakkan diagnosa (Maguire & Timothy, 2020).

Sel kanker menunjukkan beberapa ciri yang membedakannya dengan sel normal. Ciri-ciri ini termasuk adanya pertumbuhan sel yang abnormal dan siklus sel tidak teratur. Perubahan genetik memungkinkan aktivasi banyak sel onkogen dan penekanan berbagai gen penekan tumor, melepaskan sel kanker dari regulasi ketat yang diamati pada sel sehat. Sel kanker selanjutnya mengalami beberapa pembelahan sel, sehingga memungkinkan ukuran tumor meningkat secara eksponensial. Sel kanker juga melawan kematian sel yang terprogram dengan menghambat apoptosis dan penuaan. Kemudian sel kanker tumbuh dan menyerang jaringan lokal baru dan menyebar ke jaringan lain (Dipiro *et al.*, 2020)

2.1.5 Stadium Kanker Payudara

Prognosis penyakit dan respon terapi dapat dipengaruhi oleh klasifikasi kanker payudara yang beragam. Klasifikasi kanker payudara dikelompokkan berdasarkan stadium kanker, tingkat histologis, ada atau tidaknya reseptor tertentu (status reseptor), subtype molekuler, atau ekspresi gen tertentu.

Menurut *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) menyebutkan bahwa sistem pengelompokan stadium kanker payudara menggunakan sistem TNM, yang terdiri dari ukuran tumor dan perluasannya (T), keterlibatan kelenjar getah bening (N), dan metastasis (M) (Hortobagyi *et al.*, 2017).

Klasifikasi stadium menentukan kondisi keseluruhan secara anatomis dengan mengevaluasi derajat penyakit yang mempengaruhi tumor utama (Tis hingga T4), status kelenjar getah bening regional (N0 hingga N3), metastasis (M0 hingga M1) dan stadium anatomi keseluruhan (0 hingga IV) (Kalli *et al.*, 2018). Berikut merupakan pengklasifikasian stadium kanker :

Tabel 2. 1 Klasifikasi Tumor Primer (T) (Kalli *et al.*, 2018)

T Kategori	T Kriteria
Tx	Tumor Primer tidak pasti
T0	Tidak ditemukan tumor primer
Tis	Tumor primer in situ

T Kategori	T Kriteria
T1	Tumor dengan ukuran diameter terbesarnya ≤ 2 cm
T2	Tumor dengan ukuran diameter > 2 cm ≤ 5 cm
T3	Tumor dengan ukuran diameter > 5 cm
T4	Semua ukuran tumor yang langsung meluas ke kulit atau dinding dada

Tabel 2. 2 Klasifikasi Status Kelenjar Getah Bening Regional (N) (Kalli *et al.*, 2018)

N Kategori	N Kriteria
Nx	Kelenjar getah bening regional tidak pasti
N0	Tidak ditemukan metastasis getah bening
N1	Kelenjar getah bening metastatik pada aksila ipsilateral yang masih bisa digerakkan
N3	Metastasis ke kelenjar getah bening <i>Multiple nodule axilla</i> atau <i>Nodule mammary interna</i> , dengan <i>nodule axilla</i> atau <i>Nodule supraclavicular</i>

Tabel 2. 3 Klasifikasi Metastasis Jauh (Kalli *et al.*, 2018)

M Kategori	M Kriteria
M0	Tidak ditemukan metastasis jauh
M1	Ada metastasis jauh

Tabel 2. 4 Klasifikasi Stadium Kanker Payudara Keseluruhan (Kalli *et al.*, 2018)

Stadium	TNM
Stadium 0	Tis, N0, M0
Stadium I	T1, N0, M0
Stadium IIA	T0, N1, M0
	T1, N1, M0
	T2, N1, M0
Stadium IIB	T2, N1, M0
	T3, N0, M0
Stadium IIIA	T0, N2, M0
	T1, N2, M0
	T2, N2, M0
	T3, N1, M0
	T3, N2, M0
Stadium IIIB	T4, N0, M0
	T4, N1, M0
	T4, N2, M0
Stadium IIIC	Seluruh T, N3, M0
Stadium IV	Seluruh T, seluruh N, M1

2.2 Tatalaksana

Terapi untuk kanker payudara perlu dimulai dengan diagnosa yang komprehensif dan akurat, termasuk penentuan stadium. Keberhasilan terapi pada kanker payudara sangat dipengaruhi oleh perkembangan penyakit (stadium), ekspresi agen biomolekuler atau sinyal biomolekuler. Berikut merupakan terapi yang digunakan pada kanker payudara (Kemenkes RI, 2016):

1. Pembedahan
2. Radioterapi
3. Terapi Hormonal
4. Terapi target
5. Kemoterapi

2.2.1 Pembedahan

Teknik bedah yang sering digunakan pada pasien dengan kanker payudara adalah :

1. Mastektomi
2. Pengangkatan kelenjar getah bening
3. Pengangkatan kelenjar limfatik ketiak
4. Pengangkatan tumor

Untuk pasien yang kondisinya tidak memungkinkan untuk mempertahankan payudara atau menolak untuk menjalani terapi *Breast conserving therapy* (BCT) akan menjalani prosedur amputasi payudara. Amputasi payudara melibatkan pengangkatan seluruh payudara bersama dengan kulit yang menutupi kelenjar susu (Smolarz *et al.*, 2022).

2.2.2 Radioterapi

Radioterapi adalah salah satu metode yang sangat penting dalam penanganan kanker payudara. Penggunaan radioterapi dalam manajemen kanker payudara dapat dilakukan baik sebagai terapi kuratif yang mendukung pengobatan utama (adjuvant) maupun sebagai tindakan paliatif untuk meredakan gejala (Kemenkes RI, 2016). Dalam prosedur radioterapi,

digunakan proses ionisasi karena mampu membentuk ion (partikel bermuatan listrik) dan menyalurkan energi ke dalam sel-sel jaringan yang dilaluinya. Energi yang disimpan tersebut dapat mengakibatkan kematian sel kanker atau menyebabkan perubahan genetik pada sel kanker (Baskar *et al.*, 2012).

2.2.3 Terapi Hormonal (Endokrin)

Terapi hormonal (endokrin) merupakan terapi yang diindikasikan pada pasien kanker payudara yang menunjukkan reseptor hormonal positif (ER/PR) dapat diberikan pada stadium I sampai dengan IV. Terapi hormonal bekerja dengan memblokir pengikatan reseptor dengan antagonis atau menghilangkan estrogen dari tumor.

2.2.4 Terapi target

Terapi target merupakan terapi yang bertujuan untuk menghasilkan efek antitumor secara selektif dengan memodifikasi perbedaan karakteristik biologis antara sel normal dan sel kanker (Saijo, 2010). Terapi target menghasilkan efek antikanker melalui beberapa mekanisme, termasuk penghambatan proliferasi, induksi apoptosis, penekanan metastasis, regulasi fungsi kekebalan, dan pembalikan resistensi terhadap obat-obatan ganda (Ke & Shen, 2017).

2.2.5 Kemoterapi

Kemoterapi umumnya bekerja dengan mempengaruhi sintesis makromolekul dan fungsi sel neoplastik dengan mengganggu sintesis DNA, RNA, atau protein lain sehingga terjadi apoptosis yang menyebabkan kematian sel. Kemoterapi memiliki mekanisme kerja yang berbeda-beda dalam siklus sel. Ada yang menyerang sel di fase M, S, G1, dan G2, dan adapula yang menyerang sel di semua fase siklusnya. Tujuan kemoterapi adalah menghambat proliferasi sel dan perkembangan tumor, sehingga menghindari invasi dan metastasis. Namun, kemoterapi dapat mengakibatkan efek toksik karena mempengaruhi sel-sel normal juga (Amjad *et al.*, 2023).

Kemoterapi dapat diberikan sebagai terapi neoadjuvant, adjuvant, kombinasi dan metastasis. Terapi neoadjuvant adalah pengobatan yang diberikan sebelum pengobatan utama. Terapi adjuvant adalah pengobatan yang diberikan tambahan pada pengobatan awal, yang dapat menekan pertumbuhan sel kanker yang tersembunyi. Modalitas terapi kombinasi seperti kemoterapi dan radiasi digunakan untuk mengecilkan tumor sebelum operasi (Amjad *et al.*, 2023).

2.3 Regimen Kemoterapi Kanker Payudara

Adapun regimen kemoterapi dapat diklasifikasikan sebagai berikut :

1. Alkylating agent

Bekerja dengan cara berikatan secara kovalen pada gugus alkil yang sangat reaktif (tersubstitusi) dengan gugus nukleofilik pada protein dan asam nukleat. Lokasi ikatan paling umum untuk alkylating agent adalah gugus nitrogen-7 pada basa DNA guanin. Kemoterapi yang termasuk pada golongan ini adalah cyclophosphamide, carboplatin, cisplatin.

Cyclophosphamide merupakan derivative nitrogen mustard dan secara luas digunakan dalam pengobatan tumor padat dan keganasan hematologis. Agen ini tidak aktif dalam bentuk aslinya dan harus diaktifkan oleh enzim sitokrom P-450. Metabolit bekerja dengan memperlambat pertumbuhan sel kanker dengan membentuk ikatan silang dalam DNA sel ganas yang rentan berkembang dan menghambat replikasi. Sayangnya sel normal juga terpengaruh, menyebabkan efek samping yang serius (Stork & Schreffler, 2014).

Carboplatin adalah analog struktural cisplatin dimana gugus klorida dari senyawa induk digantikan oleh gugus karbosisiklobutana. Carboplatin memiliki spektrum aktivitas klinis yang mirip dengan cisplatin dan resistensi silang umum terjadi. Agen ini dapat menyebabkan kerusakan sel dengan merusak konformasi normal DNA dan mencegah basa-basa yang biasanya berpasangan agar tidak sejajar satu sama lain, ikatan silang antar untai juga terjadi (Dipiro *et al.*, 2020).

2. Alkaloid vinca

Bekerja dengan cara mengikat tubulin dan mengganggu keseimbangan antara polimerisasi dan depolimerisasi mikrotubulus, sehingga menyebabkan adanya penghambatan pembentukan mitosis, penumpukan sel di fase mitosis, dan menginduksi apoptosis (kematian sel). Kemoterapi yang termasuk pada golongan ini adalah vinorelbine. Vinorelbine menyebabkan myelosupresi.

3. Antimetabolit

Bekerja dengan cara meniru nukleotida dalam tubuh dan memetabolisme agen ini sebagai nukleotida normal, sehingga mengganggu replikasi dan pembelahan sel dengan menghambat produksi asam nukleat, DNA, dan RNA. Selain menyerang sel kanker, antimetabolit juga dapat memengaruhi sel normal yang membelah cepat, seperti pada sel sumsum tulang dan saluran pencernaan. Oleh karena itu, efek samping yang umum dirasakan yaitu adanya penurunan produksi sel darah (anemia, leukopenia, trombositopenia), stomatitis, mual dan muntah, dan kerontokan rambut. Terdapat tiga kelompok utama golongan antimetabolit, meliputi analog pirimidin (5-Fluorouracil, gemcitabine), analog purin, dan antagonis folat (methotrexate).

5-Fluorouracil adalah analog uracil yang terfluorinasi yang awalnya disintesis. Mekanisme kerjanya yaitu bertindak sebagai pirimidin palsu dan mengalami fosforilasi berurutan menjadi mono-, di-, dan trifosfat yang mirip dengan basa nukleotida alami. Dengan adanya folat (leucovorin), monofosfat berikatan erat dan mengganggu fungsi *thymidylate synthase*. Metabolit trifosfat diinkorporasikan ke dalam RNA sebagai basa palsu dan mengganggu fungsinya. Leucovorin meningkatkan pengurangan kumpulan folat, menstabilkan kompleks *monofosfat-thymidylate synthase*, dan memperpanjang inhibisi *thymidylate synthase* (Dipiro *et al.*, 2020).

Gemcitabine merupakan analog deoksisitidin yang mengandung fluorin dan memiliki hubungan structural dengan sitarabin. Aktivasi dan mekanisme kerja gemcitabine diinkorporasikan ke dalam DNA, dimana ia

menghambat aktivitas DNA polymerase. Selain itu, gemcitabine menghambat ribonukleotida reductase, enzim yang diperlukan untuk mengubah ribonukleotida menjadi deoksiribonukleotida yang diperlukan untuk sintesis dan perbaikan DNA. Dibandingkan dengan sitarabin, gemcitabine mencapai konsentrasi intraseluler sekitar 20 kali lebih tinggi, karena penetrasi membrane sel yang lebih baik dan afinitas yang lebih besar terhadap enzim pengaktifan *deksisitidin kinase* (Dipiro *et al.*, 2020).

4. Antrasiklin

Sebagai antibiotik antitumor memiliki beberapa mekanisme kerja, diantaranya interkalasi ke dalam DNA, inhibisi enzim topoisomerase II, dan produksi radikal bebas yang menyebabkan adanya kerusakan sel kanker. Efek samping utama antrasiklin, meliputi myelosupresi, kardiomiopati, mual dan muntah, alopesia. Kemoterapi yang termasuk pada golongan ini adalah doxorubicin, epirubicin, dll.

Epirubicin adalah obat kemoterapi yang termasuk dalam golongan antibiotik antrasiklin. Obat ini bekerja dengan cara merusak enzim yang terlibat dalam replikasi DNA sel kanker. Akibatnya, sel kanker tidak dapat membelah diri dan tumbuh. Epirubicin dapat bekerja pada semua fase siklus sel, baik pada fase pertumbuhan aktif maupun fase istirahat. (Irawati & Sardjan, 2022).

5. Taxane

Bekerja dengan cara mengikat tubulin yang akhirnya akan merusak sel dengan mengganggu dinamika struktur yang bergantung pada mikrotubulus yang diperlukan untuk mitosis dan fungsi seluler lain. Efek samping paling umum terjadi adalah myelosupresi, peripheral neuropathy, retensi cairan (docetaxel). Kemoterapi yang termasuk pada golongan ini adalah paclitaxel dan docetaxel.

Paclitaxel adalah alkaloid yang berasal dari tanaman taxane dengan aktivitas antimetabolik yang digunakan untuk mengobati berbagai jenis tumor padat. Paclitaxel bekerja dengan mengikat tubulin, tetapi tidak mengganggu perakitan tubulin. Paclitaxel menginduksi polimerisasi tubulin,

menghasilkan pembentukan mikrotubulus yang tidak sesuai dan tidak berfungsi. Stabilitas mikrotubulus yang tidak sesuai merusak sel dengan mengganggu dinamika struktur yang bergantung pada mikrotubulus yang diperlukan untuk mitosis dan fungsi seluler lainnya (Dipiro *et al.*, 2020)..

2.4 Efek Samping Kemoterapi

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi kualitas hidup pasien kanker payudara, diantaranya karena lamanya pengobatan, adanya efek samping dari modalitas pengobatan, prosedur pemeriksaan penunjang, pembedahan atau pengobatan lain yang mempengaruhi secara finansial sehingga situasi ini dapat meningkatkan stress dan berdampak negatif terhadap kualitas hidup pasien (Yusoff *et al.*, 2022)

Efek samping pengobatan kemoterapi yang dialami pasien berbeda-beda, tergantung pada jenis regimen yang digunakan. Efek samping yang paling sering terjadi adalah alopesia (87,80%), mual muntah (80,48%), perubahan warna kulit dan kuku (78,04%), dan pusing (75,60%) (Efendi & Anggun, 2019).

Penelitian oleh Hwang *et al.* (2013) menunjukkan bahwa kemoterapi adjuvant untuk kanker payudara mempengaruhi kualitas hidup pasien secara signifikan, dan dampak kemoterapinya cenderung beragam tergantung pada waktu setelah operasi. Pasien kanker payudara yang menerima kemoterapi mengalami efek buruk dari kemoterapi adjuvant hingga 1 tahun setelah operasi terhadap aspek-aspek umum kualitas hidup dan cenderung pulih dalam beberapa tahun kemudian. Namun, beberapa dampak negatif kemoterapi seperti depresi dan kesejahteraan fisik tampaknya muncul kembali selang beberapa tahun setelah operasi.

2.5 Kualitas Hidup

Kualitas hidup adalah konsep yang bertujuan untuk memperoleh kesejahteraan baik pada populasi maupun individu, yang melibatkan elemen-elemen positif dan negatif dalam keseluruhan kehidupan mereka pada titik tertentu. Contohnya, aspek-aspek umum dari kualitas hidup

melibatkan kesehatan personal (fisik, mental, dan spiritual), hubungan, status pendidikan, lingkungan kerja, status sosial, kekayaan, rasa keamanan, kebebasan, otonomi dalam pengambilan keputusan, rasa memiliki tempat dalam masyarakat, dan lingkungan fisik sekitar mereka (Teoli & Bhardwaj, 2023).

Kualitas hidup adalah konsep yang kompleks yang terdiri dari berbagai aspek. Aspek-aspek ini biasa disebut sebagai domain atau dimensi dapat mencakup: fungsi kognitif; fungsi emosional; kesejahteraan psikologis; kesehatan umum; fungsi fisik; gejala fisik dan toksisitas; fungsi peran; fungsi seksual; kesejahteraan dan fungsi sosial; serta masalah spiritual/eksistensial (Walters, 2009).

2.6 *The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire- C30 (EORTC QLQ-C30)*

EORTC QLQ C-30 merupakan kuesioner yang dirancang untuk kanker (spesifik), berstruktur multidimensional yang terdiri dari 30 item mencakup lima skala fungsional (fisik, peran, kognitif, emosional, dan sosial), tiga skala gejala (kelelahan, nyeri, dan mual serta muntah), skala status kesehatan global, dan sejumlah item tunggal yang menilai gejala tambahan yang umum dilaporkan oleh pasien kanker (sesak napas, kehilangan nafsu makan, insomnia, sembelit, dan diare) serta dampak keuangan yang dirasakan dari penyakit (Fayers & Bottomley, 2002)