

## BAB II

### KAJIAN PUSTAKA DAN KERANGKA PEMIKIRAN

#### 2.1 Kajian Pustaka

##### 2.1.1 Kanker Payudara

Payudara pada wanita adalah kelenjar khusus yang mengalami siklus berulang faktor pertumbuhan dan perubahan yang diinduksi hormon yang menentukan berbagai tahap perkembangan payudara (janin, pubertas, menstruasi, kehamilan, dan menyusui bersamaan dengan involusi pasca-menyusui). Deregulasi biologi yang kompleks ini mengarah ke berbagai kelompok penyakit payudara yang berkaitan dengan faktor pertumbuhan atau *signaling* hormon, salah satunya adalah kanker payudara.<sup>33</sup>

Kanker payudara merupakan pertumbuhan sel pada payudara yang tidak terkontrol, dapat berasal dari epitel duktus maupun lobulusnya, yang menginvasi jaringan sekitarnya atau metastasis ke area tubuh lainnya.<sup>1</sup> Pertumbuhan sel tersebut berkaitan dengan siklus sel. Hubungan antara progresi siklus sel dengan biologi dari kanker sangat kompleks dan menarik. Aktivitas siklus sel utama dari replikasi DNA kromosom dalam fase S (sintesis) dan segregasi kromosom dalam mitosis (fase M) harus dikacaukan dengan cukup akurat untuk menjadi sel kanker yang berproliferasi hingga batas yang secara klinis signifikan.<sup>34</sup>

## 2.1.2 Klasifikasi Kanker Payudara

### 2.1.2.1 Klasifikasi Kanker Payudara Berdasarkan TNM

Kanker payudara oleh *AJCC* diklasifikasikan berdasarkan ukuran tumor, keterlibatan nodus limfatik, dan kemampuan metastasis. Semakin besar ukuran tumor, kemungkinan tumor mengambil nutrisi semakin banyak. Semakin banyak keterlibatan nodus limfatik, penyebaran secara limfogen semakin tinggi, sehingga kemungkinan infiltrasi dan metastasis semakin besar. Apabila tumor dapat metastasis maka dapat memengaruhi prognosis pasien. Klasifikasi TNM tersebut diringkas menjadi beberapa stadium yang dapat menentukan terapi yang diberikan.

#### 1. Kategori T (Tumor)

**Tabel 2.1** Klasifikasi Ukuran Tumor

Ukuran Tumor	Deskripsi
TX	Tumor primer tidak bisa diperiksa
T0	Tumor primer tidak terbukti
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>

Dikutip dari: *American Joint Committee of Cancer*<sup>35</sup>

## 2. Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N)

**Tabel 2.2 KGB Regional**

Nodul	Deskripsi
Nx	KGB regional tak dapat dinilai (mis.: sudah diangkat)
N0	Tak ada metastasis KGB regional
N1	Metastasis pada KGB aksila ipsilateral level I dan II yang masih dapat digerakkan
pN1mi	Mikrometastasis >0,2 mm < 2 mm
pN1a	1-3 KGB aksila
pN1b	KGB mamaria interna dengan metastasis mikro melalui biopsi nodus sentinel tetapi tidak terlihat secara klinis
pN1c	T1-3 KGB aksila dan KGB mamaria interna dengan metastasis mikro melalui biopsi nodus sentinel tetapi tidak terlihat secara klinis.
N2	Metastasis pada KGB aksila ipsilateral yang terfiksir, atau KGB mamaria interna yang terdeteksi secara klinis* jika tidak terdapat metastasis KGB aksila secara klinis.
N2a	Metastatis pada KGB aksila ipsilateral yang terfiksir satu sama lain ( <i>matted</i> ) atau terfiksir pada struktur lain
pN2a	4-9 KGB aksila
N2b	Metastasis hanya pada KGB mamaria interna yang terdeteksi secara klinis* dan jika tidak terdapat metastasis KGB aksila secara klinis.
pN2b	KGB mamaria interna, terlihat secara klinis tanpa KGB aksila
N3	Metastatis pada KGB infraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa keterlibatan KGB aksila, atau pada KGB mamaria interna yang terdeteksi 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
N3a	Metastasis pada KGB infraklavikula ipsilateral
pN3a	>10 KGB aksila atau infraklavikula
N3b	Metastasis pada KGB mamaria interna ipsilateral dan KGB aksila
pN3b	KGB mamaria interna, terlihat secara klinis, dengan KGB aksila atau >3 KGB aksila dan mamaria interna dengan metastasis mikro melalui sentinel node biopsy namun tidak terlihat secara klinis
N3c	Metastasis pada KGB supraklavikula ipsilateral
pN3c	KGB supraklavikula

Keterangan: (\*)=Terdeteksi pada pemeriksaan imaging (tidak termasuk *lymphoscintigraphy*) atau pada pemeriksaan fisis atau terlihat jelas pada pemeriksaan patologis.

Dikutip dari: *American Joint Committee of Cancer*<sup>35</sup>

## 3. Metastasis Jauh (M)

**Tabel 2.3 Metastasis**

Metastasis	Deskripsi
Mx	Metastasis jauh tak dapat dinilai
M0	Tak ada metastasis jauh
M1	Terdapat Metastasis jauh

Dikutip dari: *American Joint Committee of Cancer*<sup>35</sup>

**Tabel 2.4 Pengelompokan Stadium Kanker**

Stadium	Tumor	Nodul	Metastasis
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
	T0	N2	M0
Stadium IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1-N2	M0
	T4	N1-N2	M0
Stadium IIIB	Semua T	N3	M0
Stadium IIIC	Semua T	Semua N	M1

Dikutip dari: *American Joint Committee of Cancer*<sup>35</sup>

### 2.1.2.2 Klasifikasi Kanker Payudara Berdasarkan Histopatologi

Kanker payudara dapat dibedakan yang invasif dengan yang non-invasif berdasarkan kemampuan sel kanker tersebut melewati membrana basalis. Kanker yang tetap berada didalam batas disebut non-invasif, sedangkan yang sudah melewati membrana basalis disebut sebagai invasif. Tipe karsinoma invasif mengekspresikan beberapa reseptor faktor pertumbuhan HER2/NEU dan reseptor hormon seperti ER dan PR.<sup>36</sup>

#### A. Non-invasif

1. *Ductal carcinoma in situ (DCIS)*
2. *Paget's disease*
3. *Lobular carcinoma in situ (LCIS)*

#### B. Invasif (*infiltrating*)

1. *Invasive ductal carcinoma*

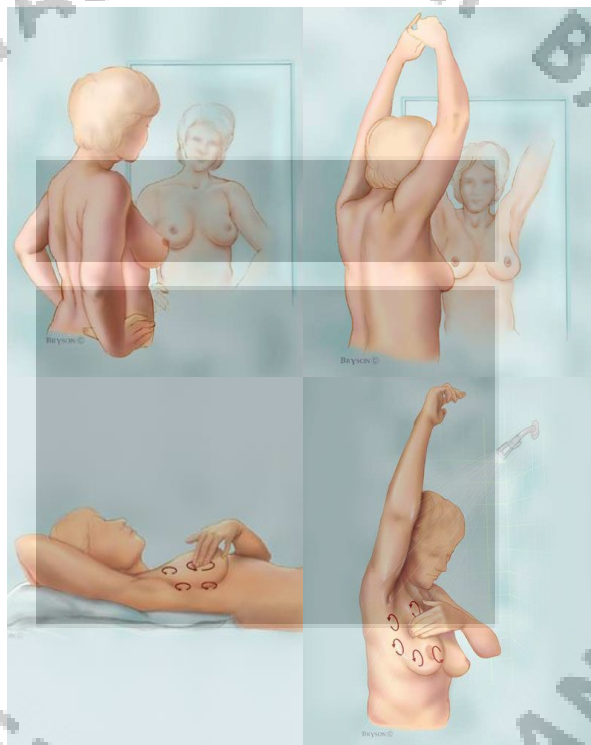
2. *Invasive lobular carcinoma*
3. *Medullary carcinoma*
4. *Colloid carcinoma (mucinous carcinoma)*
5. *Tubular carcinoma*
6. *Other types*<sup>36</sup>

### 2.1.3 Pencegahan Kanker Payudara

Pencegahan kanker payudara dapat dilakukan dengan deteksi dini penyakit tersebut dengan melakukan pemeriksaan payudara sendiri atau SADARI. Sasaran dari pemeriksaan ini adalah wanita lebih dari 15 tahun terutama apabila memiliki riwayat keluarga kanker payudara atau kanker lainnya. Pemeriksaan dilakukan setiap bulan pada hari ke 7 – 10 setelah hari pertama haid, atau pada tanggal yang sama setiap bulan pada wanita yang telah menopause. Cara melakukannya adalah dengan lima langkah berikut:

1. Dimulai dengan memandangi kedua payudara didepan cermin dengan posisi lengan terjuntai kebawah dan selanjutnya tangan berkacak pinggang. Lihat dan bandingkan bentuk, ukuran dan warna kulit kedua payudara. Perhatikan kemungkinan-kemungkinan dibawah ini:
  - *Dimpling*, pembengkakan kulit.
  - Posisi dan bentuk dari puting susu (apakah masuk kedalam atau bengkak)
  - Kulit kemerahan, keriput, borok, dan bengkak
2. Tetap didepan cermin kemudian mengangkat kedua lengan dan melihat kelainan kelainan seperti pada langkah 1.
3. Pada waktu masih ada didepan cermin, lihat dan perhatikan tanda tanda adanya pengeluaran cairan dari puting susu.

4. Berikutnya dengan posisi berbaring, rabalah kedua payudara, payudara kiri dengan tangan kanan dan sebaliknya, gunakan bagian dalam (volar/telapak) dari jari ke 2-4. Raba seluruh payudara dengan cara melingkar dari luar kedalam atau dapat juga vertikal dari atas kebawah.
5. Langkah berikutnya adalah meraba payudara dalam keadaan basah dan licin karena sabun dikamar mandi; rabalah dalam posisi berdiri dan lakukan seperti langkah-4.<sup>6</sup>



**Gambar 2.1 Pemeriksaan Payudara Sendiri**

Dikutip dari: *Breastcancer.org*<sup>37</sup>

Apabila ditemukan kelainan maka dianjurkan untuk:

1. Jangan panik
2. Berilah tanda atau diingat tempat adanya kelainan dan itu akan dilakukan pada evaluasi pada bulan berikutnya.
3. Bila pada bulan berikutnya tetap ditemukan kelainan ditempat yang sama maka menjadi keharusan untuk memeriksakan pada dokter / bidan yang terlatih.

### 2.1.4 Terapi Kanker Payudara

Terapi pasien kanker payudara bergantung pada stadium kanker, karakteristik biologis kanker, status menopause, usia, dan risiko serta keuntungan yang didapat dalam setiap opsi terapi.<sup>38</sup> Jenis terapi kanker payudara antara lain:

#### 1. Pembedahan

Pembedahan merupakan komponen penting dalam onkologi untuk menegakkan diagnosis, menentukan stadium, terapi kuratif, atau terapi paliatif. Lebih dari 60% pasien kanker diobati dengan pembedahan.<sup>39</sup> Terdapat dua jenis pembedahan yaitu mastektomi dan *breast conserving surgery*. Kedua jenis pembedahan tersebut dilakukan atas indikasi yang berbeda.<sup>40,41</sup>

#### 2. Terapi radiasi

Terapi radiasi merupakan terapi dengan menggunakan sinar atau partikel tinggi energi untuk membunuh sel kanker.<sup>38</sup> Terapi ini sering digunakan setelah pembedahan dengan tujuan untuk mengeradikasi sel kanker yang masih tersisa, meningkatkan kualitas hidup, dan memperpanjang kelangsungan hidup.<sup>42</sup> Terapi radiasi juga dapat dilakukan sebelum pembedahan, bersamaan, sebelum, atau setelah kemoterapi, dan pada kanker stadium lanjut.<sup>43</sup>

#### 3. Terapi Sistemik

Terapi sistemik merupakan terapi yang masuk ke jalur aliran darah yang efeknya dapat mempengaruhi hampir seluruh bagian tubuh. Terapi sistemik meliputi kemoterapi, terapi hormon, dan terapi target dengan mekanisme kerja yang berbeda. Kemoterapi menyerang sel yang tumbuh dengan cepat. Terapi hormon bekerja dengan memblokir hormon alami tubuh atau dengan mengurangi kadar

hormon yang dapat membantu pertumbuhan sel kanker. Terapi target bekerja dengan menyerang molekul spesifik tertentu yang lebih aktif pada sel kanker.<sup>38</sup>

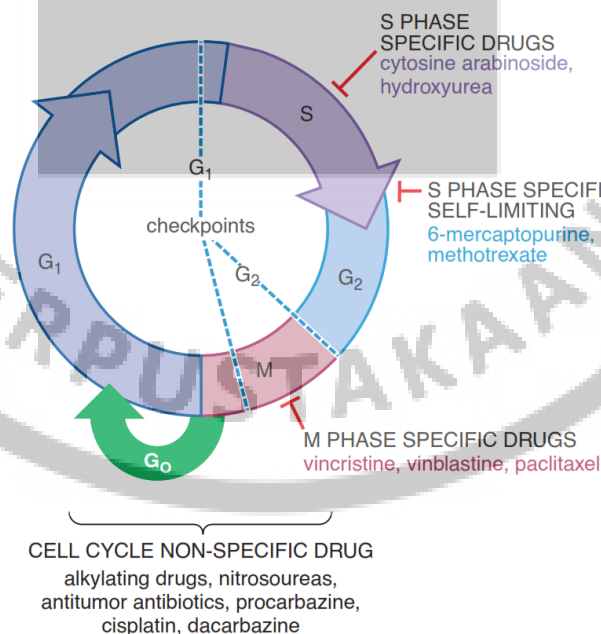
## 2.1.5 Kemoterapi

### 2.1.5.1 Pengertian Kemoterapi

Kemoterapi merupakan terapi sistemik yang menggunakan obat sitotoksik untuk membunuh sel kanker.<sup>10</sup> Mekanisme kerja kemoterapi adalah menghambat siklus sel pada fase G, S, atau M yang bersifat spesifik maupun nonspesifik.<sup>44,45</sup>

Cara menghambat siklus sel antara lain:

1. Merusak DNA sel yang cepat membelah, yang dideteksi oleh p53/Rn, sehingga memicu apoptosis
2. Merusak aparatus spindle sel, mencegah pembelahan sel
3. Menghambat sintesis DNA.<sup>46</sup>



**Gambar 2.2 Mekanisme Kerja Obat Kemoterapi pada Siklus Sel**

Dikutip dari: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*<sup>47</sup>



### 2.1.5.2 Tujuan Penggunaan Kemoterapi

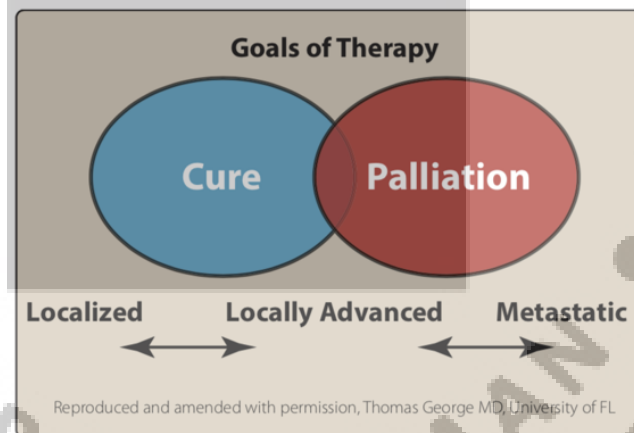
Kemoterapi memiliki beberapa tujuan yaitu:

#### 1. Kuratif

Tujuan kuratif yaitu untuk mengeradikasi seluruh kanker. Jika eradikasi belum bisa dilakukan, maka tujuannya menjadi mengontrol penyakit tersebut dengan cara mencegah kanker membesar dan menyebar, untuk meningkatkan kualitas hidup dan memperpanjang kelangsungan hidup.

#### 2. Paliatif

Pada stadium lanjut, terapi adalah untuk meringankan gejala dan meningkatkan kualitas hidup serta memperlambat progresi kanker, meskipun obat kemoterapi tidak memperpanjang waktu kelangsungan hidup.<sup>10</sup>



**Gambar 2.3 Tujuan Kemoterapi**

Dikutip dari: *Lippincott illustrated reviews pharmacology*.<sup>10</sup>

### 2.1.5.3 Indikasi Kemoterapi

Indikasi kemoterapi antara lain:

1. Kemoterapi primer untuk pasien yang tidak memiliki alternatif terapi lain.<sup>48</sup>
2. *Adjuvant chemotherapy* sebagai terapi tambahan untuk membasmi mikrometastasis pasca operasi dan terapi radiasi.

3. *Neoadjuvant chemotherapy* yang diberikan sebelum prosedur pembedahan yang bertujuan untuk memperkecil ukuran kanker.
4. *Maintenance chemotherapy* untuk memperpanjang waktu remisi yang diberikan dalam dosis rendah.<sup>10</sup>

#### 2.1.5.4 Cara Pemberian Kemoterapi

Pemberian obat kemoterapi dapat dilakukan dengan beberapa cara yaitu intravena, oral, *dispensing*, intratekal, injeksi intramuskular, injeksi subkutan, intravesikal, *intracavitary*, *topical*, intrahepatik, intrakranial, dan infus regional. Ketiga cara pemberian obat terakhir jarang digunakan, karena memerlukan perhatian medis yang cukup tinggi.<sup>49</sup>

#### 2.1.5.5 Klasifikasi Obat Kemoterapi

Obat kemoterapi juga diklasifikasikan sebagai berikut:

##### 1. *Alkylating agents*

Obat ini bekerja dengan *cross-link* DNA untuk melakukan alkilasi yaitu transfer gugus alkil pada gugus amino, karboksil, sulfidril, atau fosfat.<sup>17</sup>

**Tabel 2.5** Klasifikasi Obat *Alkylating Agents*

Klasifikasi Obat	Contoh Obat
<i>Nitrogen mustard</i>	<i>Cyclophosphamide</i> , <i>Ifosfamide</i> , <i>Mephalan</i> , <i>Mechlorethamine</i> , dan <i>Chlorambucil</i>
<i>Nitrosoureas</i>	<i>Streptozocin</i> , <i>Carmustine (BCNU)</i> , <i>Semustin</i> , dan <i>Lomustine</i>
Alkil sulfonat	<i>Busulfan</i>
Triazin	<i>Dacarbazine (DTIC)</i> dan <i>Temozolomide</i>
<i>Ethylenimine</i>	<i>Thiotepa</i> dan <i>Altretamine</i>
Senyawa Platinum	<i>Cisplatin</i> , <i>Carboplatin</i> , dan <i>Oxaliplatin</i>

## 2. Antimetabolit

Mekanisme kerja obat kemoterapi golongan antimetabolit adalah dengan memblokir proses pembentukan DNA atau RNA pada fase S siklus sel.<sup>10</sup>

**Tabel 2.6 Klasifikasi Obat Antimetabolit**

Klasifikasi Obat	Contoh Obat
Antifolat	<i>Methothrexate, Pemetrexed, dan Pralatrexate</i>
Fluoropyrimidines	<i>5-Fluorouracil dan Capecitabine</i>
Deoxycytidine Analog	<i>Citarabine dan Gemcitabine</i>
Purin Antagonist	<i>6-Thiopurines, Fludarabine, dan Cladribine</i>

## 3. Natural product

**Tabel 2.7 Klasifikasi Obat Kemoterapi Natural Product**

Klasifikasi Obat	Mekanisme Kerja	Contoh Obat
<i>Vinca Alkaloids</i>	Menghambat polimerisasi tubulin	<i>Vinblastine, Vinorelbine, dan Vincristine</i>
<i>Antimicrotubule</i>	Berikatan dengan subunit pada mikrotubulus dan mengubah struktur sitoskeleton	<i>Taxane (paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel), Ixabepilone, dan Eribulin</i>
<i>Epipodophyllotoxins</i>	Menghambat <i>topoisomerase II</i>	<i>Etoposide</i>
<i>Camptothecins</i>	Menghambat <i>topoisomerase I</i>	<i>Topotecan dan Irinotecan</i>

## 4. Antibiotik Antitumor

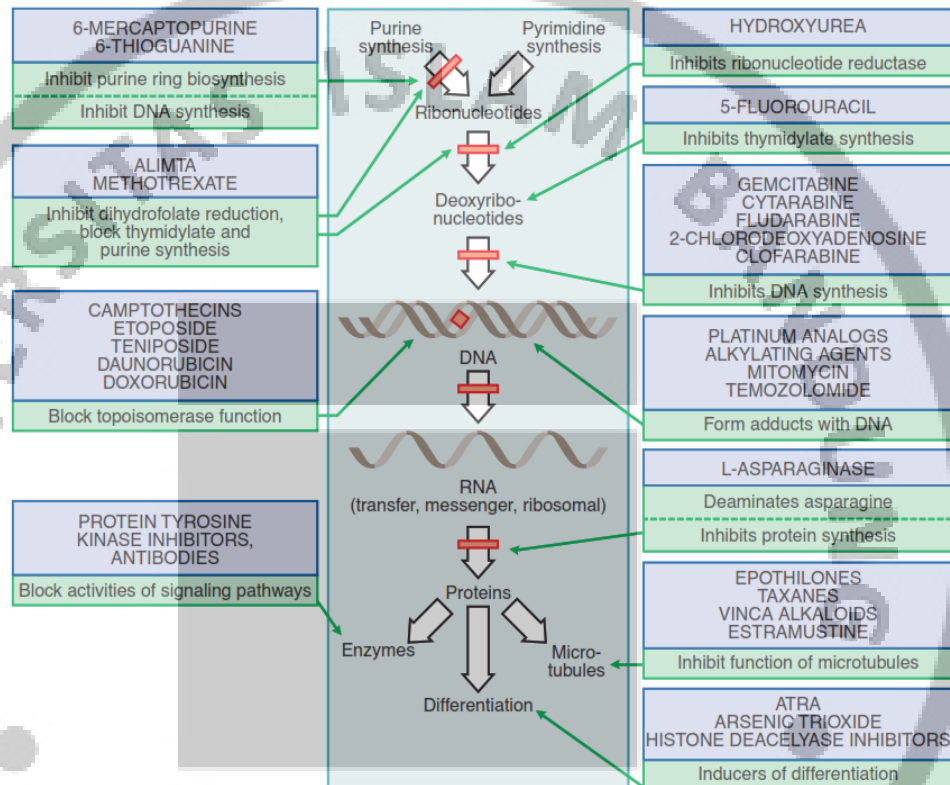
**Tabel 2.8 Klasifikasi Obat Kemoterapi Antibiotik Antitumor**

Klasifikasi Obat	Mekanisme Kerja	Contoh Obat
<i>Anthracyclines</i>	Menghambat <i>topoisomerase II</i> , berikatan dengan DNA kemudian memotong DNA, produksi <i>semiquinone and oxygen free radicals</i> , berikatan dengan membrane sel	<i>Doxorubicin, Daunorubicin, Idarubicin, Epirubicin, Mitoxantrone</i>
<i>Mitomycin</i>	Membentuk <i>cross link</i> DNA	-
<i>Bleomycin</i>	Membentuk oksigen radikal bebas Menghancurkan DNA melalui oksigen radikal bebas	-

## 5. Obat antikanker lain

Obat antikanker lain meliputi golongan *tyrosine kinase inhibitors* dan *growth factor receptor inhibitors*.<sup>50</sup>

Selain klasifikasi diatas, obat kemoterapi diklasifikasikan berdasarkan mekanisme kerjanya sebagai berikut:



**Gambar 2.4 Rangkuman Obat Kemoterapi Berdasarkan Mekanisme Kerja**

Dikutip dari: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*<sup>47</sup>

### 2.1.6 Obat Kemoterapi Golongan *Taxane*

Obat kemoterapi golongan *taxane* dikenal sebagai salah satu agen kemoterapi yang paling kuat dan banyak digunakan.<sup>46</sup> Obat yang termasuk golongan *taxane* adalah *paclitaxel*, *docetaxel*, *albumin-bound paclitaxel*, dan *cabazitaxel*.<sup>10</sup> Obat golongan *taxane* telah menjadi komponen utama regimen

kemoterapi dalam menangani kanker ovarium, kanker payudara, kanker paru-paru, dan kanker kepala dan leher.<sup>45</sup>

### 2.1.6.1 Mekanisme Kerja Obat Golongan *Taxane*

Target obat kemoterapi golongan *taxane* adalah pada sitoskeleton. Obat kemoterapi golongan *taxane* bekerja dengan berikatan pada tubulin subunit  $\beta$ , menginduksi polimerisasi tubulin dan menstabilkan mikrotubulus. Mikrotubulus yang dihasilkan dengan obat kemoterapi golongan *taxane* resisten terhadap penguraian. Hal ini mengakibatkan adanya gangguan pada proses mitosis dan akhirnya akan mengakibatkan apoptosis atau kematian sel yang terprogram. Obat kemoterapi golongan *taxane* bekerja pada siklus sel fase G2-M.<sup>10,45,51</sup>

### 2.1.6.2 Jenis Obat Golongan *Taxane*

#### 2.1.6.2.1 *Paclitaxel*

*Paclitaxel* merupakan ester alkaloid yang berasal dari pohon yew Pasifik (*Taxus brevifolia*) dan pohon yew Eropa (*Taxus baccata*).<sup>50</sup> *Paclitaxel* bersifat tidak larut air, oleh karena itu, *paclitaxel* diformulasikan dalam *polyoxyethylated castor oil* 50% dan *ethanol* 50%. Formulasi ini menyebabkan tingginya reaksi hipersensitivitas pada pasien yang diberi obat kemoterapi *paclitaxel*, sehingga perlu diberikan *H1 receptor antagonist* seperti *diphenhydramine*, *H2 receptor antagonist* seperti *cimetidine*, dan glukokortikoid seperti *dexamethasone* sebelum terapi dilakukan.<sup>47</sup> Obat ini diberikan dalam dosis 135 – 175 mg/m<sup>2</sup> selama tiga jam setiap tiga minggu, atau 80 – 100 mg/m<sup>2</sup> selama satu jam setiap minggu.<sup>45</sup>

### 1. Farmakokinetik

Farmakokinetiknya bersifat nonlinier. *Paclitaxel* diberikan secara intravena.<sup>17</sup> Obat ini di distribusi secara luas ke ekstrasvaskular dan/atau jaringan. Volume distribusinya dipengaruhi oleh dosis dan durasi pemasangan intravena. Afinitas obat kemoterapi *paclitaxel* dengan protein cukup tinggi yaitu 89-98%. *Paclitaxel* di metabolisme di hepar oleh CYP2C8 dan CYP3A4 dengan produk metabolit utamanya adalah 6 $\alpha$ -hydroxy*paclitaxel*. *Paclitaxel* di eliminasi 70% melalui feses dan 14% melalui urin. Waktu paruh eliminiasi obat *paclitaxel* bervariasi yaitu dari 6-50 jam bergantung pada durasi pemberian obat. (mims) Rata-rata *total body clearance* adalah 15-18 L/jam/m<sup>2</sup>.<sup>45,52</sup>

### 2. Penerapan Klinis

Obat *paclitaxel* dapat digunakan untuk terapi penyakit kanker payudara, *Non-Small Cell Lung Cancer*, kanker ovarium, kanker gastroesofagus, kanker prostat, kanker vesika urinaria, kanker kepala dan leher.<sup>50</sup>

*Paclitaxel* dapat diberikan sebagai terapi *adjuvant/neoadjuvant*, AC (*doxorubicin /cyclophosphamide*) *dose dense* diikuti *paclitaxel* setiap 2 minggu atau regimen *FEC/FAC* diikuti *paclitaxel* setiap minggu.<sup>53</sup>

### 3. Efek samping

Efek samping dari penggunaan *paclitaxel* dibagi menjadi efek samping yang bersifat akut dan efek samping yang muncul lebih lama setelah kemoterapi yang disebut sebagai efek samping tertunda. Efek samping akut terdiri atas mual, muntah, mukositis, aritmia, dan hipersensitivitas. Efek samping tertunda terdiri atas *myelosuppression* dan neuropati perifer sensorik.<sup>50</sup> Mual, muntah biasanya muncul pada pasien yang diberi obat kemoterapi dekat dengan jam makan.<sup>19</sup> Mual dan

muntah biasanya berlangsung sampai tiga hari setelah pemberian kemoterapi. Aritmia muncul dan hilang secara spontan selama 3 atau 24 jam pemberian kemoterapi. Neutropenia biasanya terjadi pada hari ke 8-11 setelah kemoterapi dan membaik dengan cepat pada hari ke 15-21 setelah kemoterapi.<sup>47</sup>

#### 2.1.6.2.2 *Docetaxel*

*Docetaxel* merupakan *taxane* semisintetik yang berasal dari pohon yew Eropa dan lebih poten dibandingkan *paclitaxel*.<sup>17,54</sup> Obat ini bersifat lebih larut air dan diformulasikan dalam *polysorbate* sehingga memiliki insidensi hipersensitivitas yang lebih sedikit. Pemberian glukokortikoid sebelum terapi dapat dilakukan untuk mencegah retensi cairan. Obat ini dapat diberikan dalam dosis 70-100 mg/m<sup>2</sup> setiap tiga minggu.<sup>45,54</sup>

##### 1. Farmakokinetik

Farmakokinetik obat *docetaxel* hampir sama dalam absorpsi dan distribusi dengan *paclitaxel*, namun bersifat lebih linier untuk eliminasi hingga dosis 115 mg/m<sup>2</sup>. Obat ini di metabolisme di hepar oleh *CYP3A4* dan *CYP3A5*. *Docetaxel* di eliminasi sebagian besar melalui feses dan 6% melalui urin. Waktu paruh eliminasi adalah 12 jam dengan *total body clearance* rata-rata 22 L/jam/m<sup>2</sup>.<sup>45,55</sup>

##### 2. Penerapan Klinis

*Docetaxel* dapat digunakan sebagai obat kemoterapi pada penyakit kanker payudara, kanker paru-paru, kanker prostat, kanker lambung, kanker kepala dan leher, kanker ovarium, dan kanker vesika urinaria.<sup>50</sup> *Docetaxel* diberikan sebagai kemoterapi adjuvan/neoadjuvan yang direkomendasikan yaitu TC (*docetaxel* dan

*cyclophosphamide*), *FEC* diikuti *docetaxel*, atau *TAC* (*docetaxel/ doxorubicin/ cyclophosphamide*).<sup>53</sup>

### 3. Efek samping

Efek samping dari penggunaan *docetaxel* dibagi menjadi efek samping yang bersifat akut dan efek samping yang muncul lebih lama setelah kemoterapi yang disebut sebagai efek samping tertunda. Efek samping akut terdiri atas hipersensitivitas, mual, muntah, dan diare. Efek samping tertunda terdiri atas neurotoksisitas, retensi cairan, *fatigue*, dan *myelosuppression*. Retensi cairan biasanya bersifat progresif dan terjadi pada pasien dengan kemoterapi siklus multipel. Efek samping yang lebih sering terjadi pada pasien yang diberi obat *docetaxel* adalah *myelosuppression*, *fatigue*, dan retensi cairan.<sup>47,56</sup>

#### 2.1.6.2.3 Albumin-bound paclitaxel

Obat ini berasal dari pohon yew Pasifik (*Taxus brevifolia*). *Albumin-bound paclitaxel* diberikan dalam dosis yang direkomendasikan untuk kanker payudara metastasis yaitu 260 mg/m<sup>2</sup> intravena setiap tiga minggu, atau dapat diberikan 125 mg/m<sup>2</sup> intravena setiap minggu.<sup>48</sup>

#### 1. Farmakokinetik

*Albumin-bound paclitaxel* diberikan secara intravena kemudian didistribusikan secara luas ke seluruh jaringan yang ada di tubuh. Volume distribusi *Albumin-bound paclitaxel* 50% lebih tinggi dibanding *paclitaxel*. Afinitas obat ini dengan plasma dan protein seluler cukup tinggi. Metabolisme obat *Albumin-bound paclitaxel* sama dengan *paclitaxel*, namun untuk *clearance* 43% lebih besar dibanding *paclitaxel*. Waktu paruh eliminasi obat ini adalah 27 jam.<sup>48</sup>



## 2. Penerapan klinis

Obat kemoterapi *Albumin-bound paclitaxel* dapat diberikan pada pasien kanker payudara terutama jika kemoterapi kombinasi untuk kanker payudara metastasis gagal atau mengalami kekambuhan dalam waktu 6 bulan kemoterapi adjuvant.<sup>48</sup>

## 3. Efek samping

Efek samping yang ditimbulkan akibat *Albumin-bound paclitaxel* adalah myelosupresi, neurotoksisitas dengan neuropati yang bersifat lebih *reversible*, gangguan penglihatan, mudah lelah, rambut rontok, mual, muntah, diare, mucositis, dan aritmia.<sup>48</sup>

### 2.1.6.2.4 Cabazitaxel

Cabazitaxel merupakan *taxane* semisintetik. Mekanisme kerja dan farmakokinetiknya identik dengan obat golongan *taxane* lainnya. Obat ini biasa dikombinasikan dengan predisone sebagai terapi lini kedua *hormone-refractory metastatic prostate cancer* yang sebelumnya diberikan terapi dengan regimen yang mengandung *docetaxel*. Efek samping yang sering ditimbulkan adalah myelosupresi, neurotoksisitas, dan reaksi alergi.<sup>50</sup>

### 2.1.7 Regimen Kemoterapi Berbasis *Taxane*

Kemoterapi berbasis *taxane* dapat diberikan dalam dosis tunggal maupun dosis kombinasi. Regimen kemoterapi tersebut dikombinasikan berdasarkan stadium kanker payudara dan interaksi antar obat. Kombinasi obat kemoterapi berbasis *taxane* dapat dilihat pada tabel 2.9.<sup>57</sup>

**Tabel 2.9 Regimen Kemoterapi Berbasis Taxane**

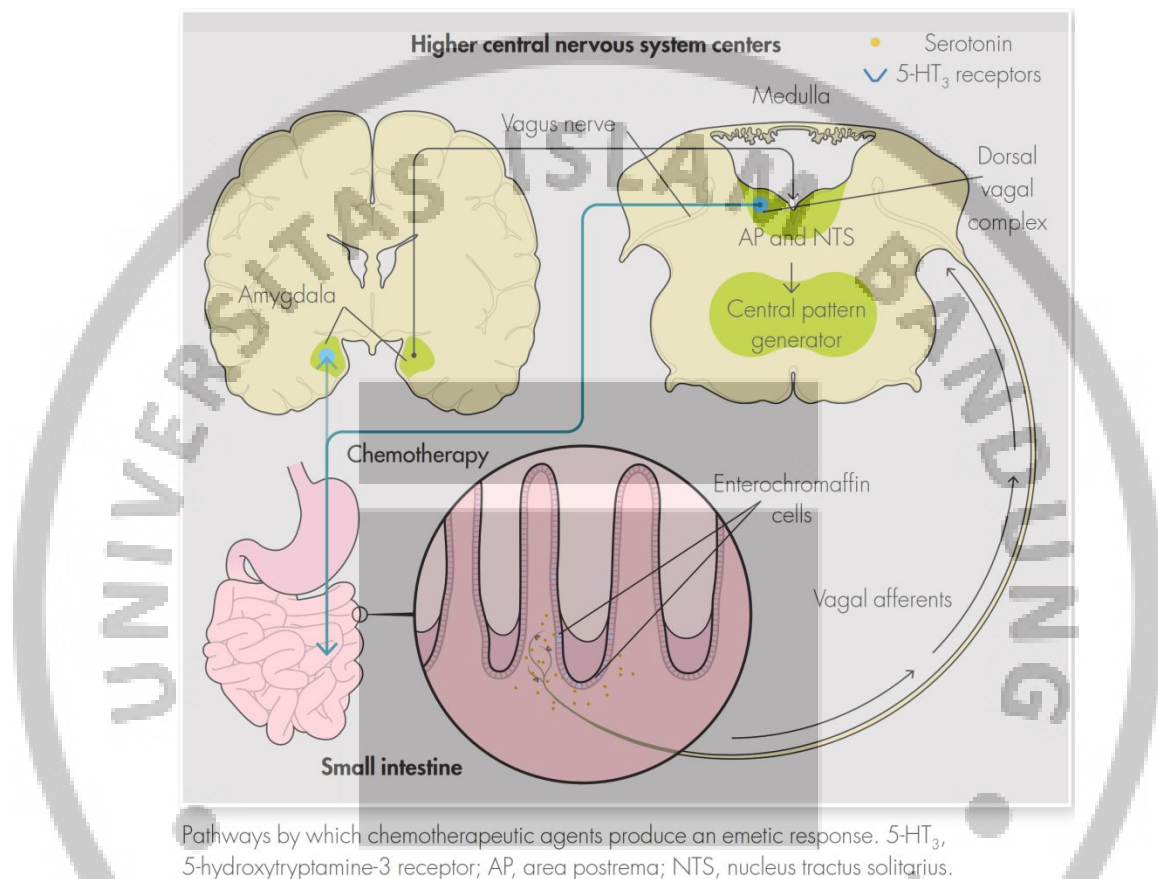
<b>Regimen Kemoterapi Berbasis Taxane</b>
<i>Docetaxel</i>
<i>Paclitaxel</i>
<i>TAC (Docetaxel + Doxorubicin + Cyclophosphamide)</i>
<i>TC (Docetaxel + Cyclophosphamide)</i>
<i>AT (doxorubicin + paclitaxel)</i>
<i>AC diikuti dengan Paclitaxel</i>
<i>Trastuzumab + Paclitaxel + FEC</i>
<i>AT (doxorubicin + paclitaxel)</i>
<i>AT (doxorubicin + docetaxel)</i>
<i>Docetaxel + capecitabine</i>
<i>Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel</i>
<i>TCH (carboplatin + paclitaxel + trastuzumab)</i>
<i>Paclitaxel + trastuzumab</i>
<i>Docetaxel + trastuzumab</i>

### 2.1.8 Mual dan Muntah yang Diinduksi oleh Kemoterapi

Mual dan muntah yang diinduksi oleh kemoterapi terjadi karena obat kemoterapi dapat mempengaruhi fungsi neuroanatomi, neurotransmitter dan reseptor pada *vomiting center (VC)*. Struktur ini meliputi neuron pada medula oblongata, *chemoreceptor trigger zone (CTZ)* pada area postrema, aferen nervus vagus dan sel enterokromafin pada traktus gastrointestinal. Neurotransmitter yang berperan dalam *CINV* yaitu serotonin atau *5-hidroxytryptamin (5-HT)*, substansi P dan dopamin. Reseptor masing-masing neurotransmitter tersebut adalah reseptor *5-hidroxytryptamine (5-HT3)*, *neurokinin-1 (NK-1)*, dan *dopamine D2*.<sup>58,59</sup>

Obat kemoterapi bersifat toksik bagi sel enterokromafin yang melapisi mukosa traktus gastrointestinal. Kerusakan sel tersebut menghasilkan radikal bebas yang menyebabkan sel enterokromafin melepaskan serotonin dalam jumlah banyak. Serotonin kemudian berikatan dengan reseptor *5-HT3* yang terdapat pada serabut aferen nervus vagus yang berdekatan dengan sel enterokromafin tersebut. Sel aferen nervus vagus kemudian akan meneruskan rangsangan ke nukleus traktus

solitarius di dorsal batang otak dan ke *chemoreceptor triggered zone* di area postrema yang kemudian keduanya disebut sebagai *dorsal vagal complex*. Eferen nervus vagus dari *dorsal vagal complex* kemudian akan memberikan respon muntah pada *CINV*.<sup>20</sup>



**Gambar 2.5** Traktus yang menggambarkan proses mual dan muntah yang diinduksi oleh obat kemoterapi

Dikutip dari: Pathophysiology of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting<sup>20</sup>

Neurotransmitter lain yang berpengaruh adalah substansi P. Substansi terdistribusi secara luas pada sistem saraf pusat maupun perifer, akan berikatan dengan reseptornya yaitu reseptor *NK-1*. Reseptor tersebut terdapat pada usus dan area postrema. Pelepasan substansi P yang dirangsang oleh obat kemoterapi akan berikatan dengan reseptor *NK-1* dan memberi sinyal kepada serat aferen nervus vagus untuk diteruskan ke *CTZ* dan *VC*. Rangsangan substansi P terhadap nervus

vagus menyebabkan *CINV* lambat.<sup>60</sup> Pelepasan dopamin juga berperan dalam proses mual muntah. Dopamin berikatan dengan reseptor D2 yang ada di *CTZ* yang kemudian akan menyebabkan respon mual dan muntah.<sup>60</sup>

### 2.1.9 Diare yang Diinduksi oleh Kemoterapi

Diare merupakan buang air besar dengan konsistensi lembek atau cair, dengan frekuensi lebih dari sama dengan tiga kali dalam satu hari.<sup>61</sup> Mekanisme diare yang diakibatkan oleh obat kemoterapi adalah karena ketidakseimbangan antara absorpsi dan sekresi pada usus halus.<sup>62,63</sup> Obat kemoterapi menyebabkan usus kehilangan sel-sel absorptifnya yang berfungsi untuk menyerap sebagian besar air. Air yang seharusnya diserap akan tetap berada di lumen usus, sehingga menyebabkan komposisi feses yang dikeluarkan lebih banyak air yang kita sebut sebagai diare.<sup>64</sup>

### 2.1.10 Retensi Cairan Akibat Kemoterapi Golongan *Taxane*

Obat kemoterapi golongan *taxane* memiliki mekanisme kerja berikatan dengan mikrotubulus dan menyebabkan fiksasi mikrotubulus.<sup>50</sup> Mikrotubulus berfungsi untuk memertahankan bentuk sel, mengatur pergerakan sel yang kompleks, transport intraselular, sebagai komponen structural dan fungsional silia dan flagella, dan membentuk benang-benang mitosis.<sup>65</sup> Retensi cairan diduga dapat terjadi karena adanya gangguan transport protein intraselular dan inflamasi pada endotel pembuluh darah.<sup>66</sup>

Inflamasi pada endotel menyebabkan permeabilitas vaskular terhadap protein meningkat dan gangguan transport protein menyebabkan protein dapat

mengalami ekstrasvasasi ke ruang interstitial. Tekanan osmotik koloid plasma yang disebabkan oleh protein menjadi menurun seiring dengan plasma kehilangan protein. Tekanan osmotik koloid plasma berfungsi untuk menahan osmosis air, sehingga penurunan tekanan ini menyebabkan terjadinya peningkatan filtrasi cairan dan terjadi retensi cairan. Retensi cairan dapat terdeteksi dengan adanya peningkatan berat badan, bengkak di ekstremitas, atau bengkak secara general.<sup>67,68</sup>

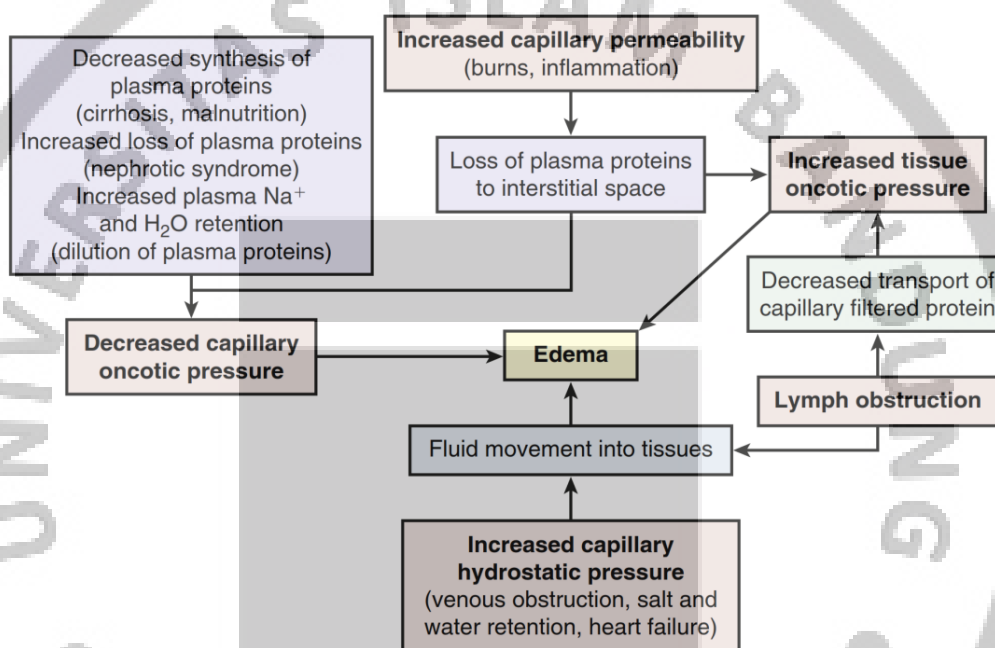


FIGURE 3-2 Mechanisms of Edema Formation.

### Gambar 2.6 Mekanisme Pembentukan Edema

*Dikutip dari: Pathophysiology the biologic basis for disease in adults and children<sup>68</sup>*

#### 2.1.11 *Fatigue* yang Berkaitan dengan Kemoterapi

*Fatigue* yang berkaitan dengan kemoterapi adalah keadaan lelah secara fisik, emosi, dan/atau kognitif yang disebabkan oleh kemoterapi. Etiologinya masih belum diketahui namun kemungkinan diakibatkan oleh banyak faktor dan patofisiologinya melibatkan gangguan regulasi interelasi sistem psikologis,

fisiologis, dan biokimia.<sup>69</sup> Efek samping kemoterapi seperti mual, muntah, dan diare diketahui dapat menyebabkan gejala *fatigue* pada pasien.<sup>70</sup>

### 2.1.12 Siklus Kemoterapi

Pengobatan kemoterapi diberikan secara bertahap selama 6-8 siklus. Satu siklus memerlukan periode pengobatan diikuti oleh periode pemulihan dimana tidak ada pengobatan yang diberikan. Satu siklus dengan siklus berikutnya memiliki rentang waktu 3 minggu. Jumlah siklus dan durasi setiap regimen sebagian besar membutuhkan waktu 3-6 bulan untuk menyelesaikannya.<sup>71</sup>

### 2.1.13 Berat Badan

Berat badan menggambarkan jumlah protein, lemak, air, dan mineral yang terdapat di dalam tubuh. Perubahan berat badan mudah terlihat dalam waktu singkat dan dapat menggambarkan status gizi saat ini. Pada orang sehat, variasi berat badan sehari-hari biasanya cukup kecil yaitu kurang dari  $\pm 0.5$  kg.<sup>72</sup>

Pengukuran berat badan mudah dilakukan dan alat ukur untuk menimbang berat badan mudah diperoleh. Pengukuran berat badan memerlukan alat yang hasil ukurannya akurat. Untuk mendapatkan ukuran berat badan yang akurat, terdapat beberapa persyaratan alat ukur berat di antaranya adalah alat ukur harus mudah digunakan dan dibawa, mudah mendapatkannya, harga alat relatif murah dan terjangkau, ketelitian alat ukur sebaiknya 0,1 kg (terutama alat yang digunakan untuk memonitor pertumbuhan), skala jelas dan mudah dibaca, cukup aman jika digunakan, serta alat selalu dikalibrasi.

Beberapa jenis alat timbang yang biasa digunakan untuk mengukur berat badan adalah dacin untuk menimbang berat badan balita, timbangan *detecto*, *bathroom scale* (timbangan kamar mandi), timbangan injak digital, dan timbangan berat badan lainnya.<sup>73</sup>

#### 2.1.14 Perubahan Berat Badan Akibat Kemoterapi

Kemoterapi dapat menyebabkan perubahan berat badan seseorang. Perubahan dapat terjadi karena beberapa faktor, salah satunya adalah faktor regimen obat kemoterapi yang diberikan. Obat kemoterapi dapat menyebabkan adanya efek samping yang bervariasi di setiap pasien. Efek samping seperti mual, muntah, anoreksia, mukositis, dan diare dapat menyebabkan penurunan berat badan seseorang yang menjalani kemoterapi. Efek samping lainnya seperti retensi cairan, menopause dini pada pasien premenopause, dan *fatigue* yang menyebabkan kurangnya aktivitas fisik dapat menyebabkan peningkatan berat badan pasien yang menjalani kemoterapi. Berat badan ketika pasien terdiagnosis kanker payudara juga berkaitan erat dengan perubahan berat badan pasien yang menjalani kemoterapi. Perubahan berat badan ini jika dikaitkan dengan siklus kemoterapi yang diberikan, bersifat linier. Perubahan berat badan dari siklus pertama, siklus kedua, siklus ketiga, dan seterusnya cenderung semakin bertambah atau menurun bergantung pada efek samping yang muncul pada pasien.<sup>74</sup> Faktor lain yang dapat memengaruhi adalah sel kanker yang menyebabkan hipermetabolisme. Selain itu, pemberian suplemen nutrisi maupun antioksidan serta pola makan pasien juga dapat memengaruhi perubahan berat badan pasien.<sup>75,76</sup>



## 2.2 Kerangka Pemikiran

Obat kemoterapi golongan *taxane* memiliki mekanisme kerja berikatan dengan tubulin subunit  $\beta$ , menginduksi polimerisasi tubulin dan menstabilkan mikrotubulus. Mikrotubulus yang dihasilkan dengan obat kemoterapi golongan *taxane* resisten terhadap penguraian. Hal ini mengakibatkan adanya gangguan fungsi mikrotubulus untuk membentuk *mitotic spindle*, sehingga proses mitosis terganggu dan akhirnya akan mengakibatkan apoptosis atau kematian sel yang terprogram pada sel yang aktif membelah.<sup>47</sup>

Sel yang aktif membelah bukan hanya sel kanker, melainkan sel normal seperti sel usus juga aktif membelah. Kerusakan sel enterokromafin usus akan menghasilkan radikal bebas yang menginduksi pelepasan neurotransmitter serotonin, substansi P, dan dopamine secara masif. Berikatannya neurotransmitter tersebut dengan reseptornya akan mengaktifkan pusat muntah melalui nervus vagus sehingga terjadi mual dan muntah. Mual dan muntah akan memengaruhi asupan makanan yang masuk ke tubuh sehingga terjadi penurunan berat badan dan IMT dan terjadi *fatigue*. Kerusakan sel usus lainnya yaitu sel absorptif usus akan menyebabkan proses penyerapan air terganggu, sehingga terjadi diare. Diare dapat menyebabkan penurunan berat badan, *fatigue*, dan ketidakseimbangan elektrolit. Jumlah elektrolit yang tidak seimbang akan menyebabkan retensi cairan pada tubuh.<sup>58,77</sup>

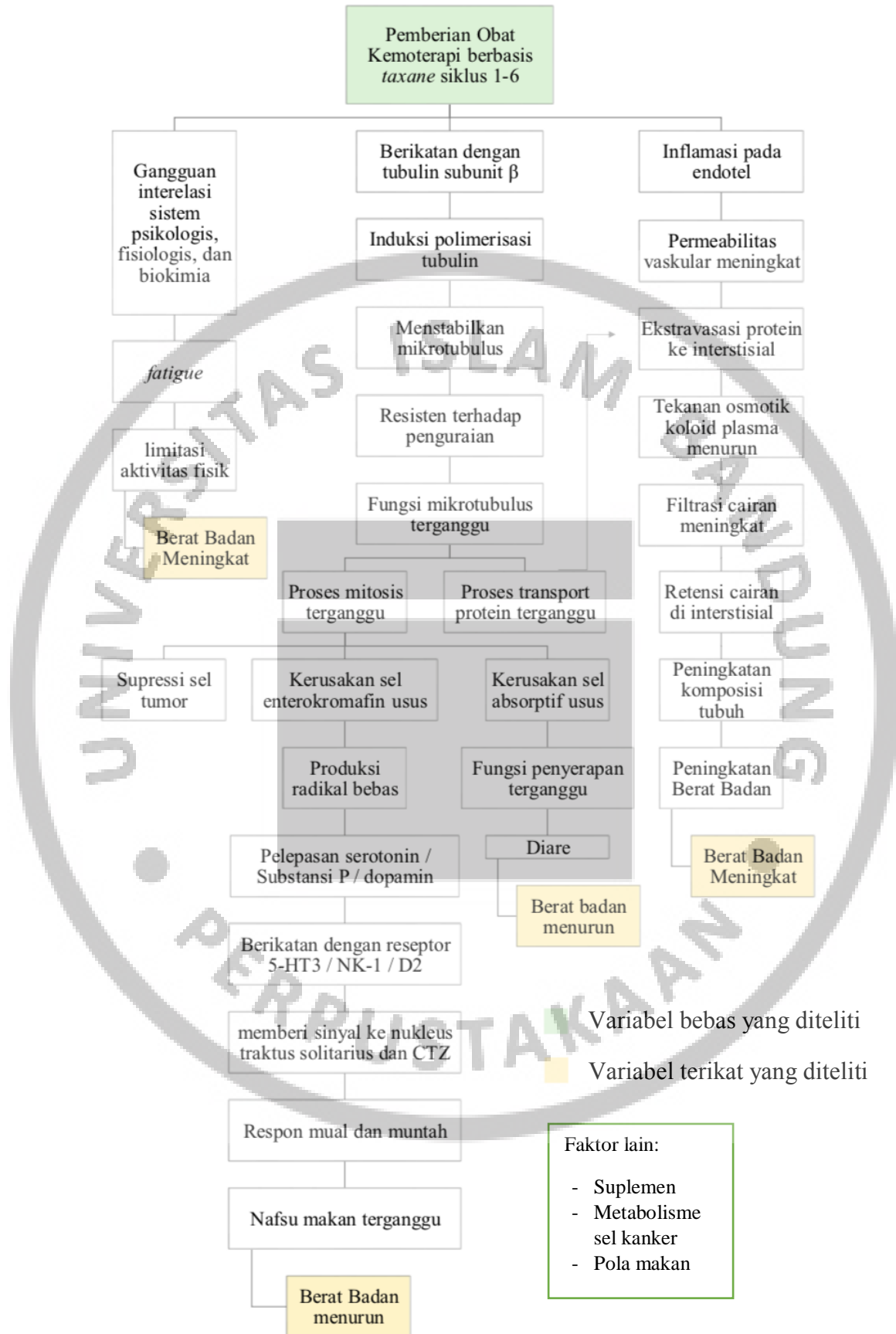
Mikrotubulus memiliki fungsi lain yaitu untuk transport vesikel intrasel, sehingga ketika struktur mikrotubulus terganggu maka fungsi sebagai transport akan terganggu termasuk transport protein. Meskipun belum ada mekanisme secara jelas, obat kemoterapi diduga dapat menyebabkan proses inflamasi pada endotel.



Proses inflamasi tersebut dapat meningkatkan permeabilitas vaskular, sehingga gangguan transport protein dan perubahan permeabilitas vaskular tersebut akan menyebabkan protein ekstrasvasi ke interstisial. Protein pada plasma menurun mengakibatkan cairan dalam plasma tidak ada yang menahan karena tekanan osmotik koloid plasma turun. Dampak dari penurunan tekanan osmotik koloid plasma tersebut adalah cairan osmosis ke interstisial, sehingga filtrasi cairan meningkat dan terjadi retensi cairan. Retensi cairan menyebabkan komposisi tubuh berubah, sehingga terjadi peningkatan berat badan.<sup>78</sup>

Obat kemoterapi juga dapat menyebabkan gangguan regulasi interelasi sistem psikologis, fisiologis, dan biokimia yang mekanisme secara jelasnya belum diketahui. Hal tersebut menyebabkan *fatigue* pada pasien yang menjalani kemoterapi, sehingga aktivitas fisik yang dilakukan menjadi terbatas. Kurangnya aktivitas fisik dapat menyebabkan peningkatan berat badan.<sup>79</sup>

Faktor lain yang dapat memengaruhi adalah sel kanker yang menyebabkan hipermetabolisme. Selain itu, pemberian suplemen nutrisi maupun antioksidan serta pola makan pasien juga dapat memengaruhi perubahan berat badan pasien.<sup>75,76</sup>



Gambar 2.7 Kerangka Pemikiran