

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penggunaan teknologi digital dalam perawatan kesehatan, termasuk pemanfaatan aplikasi seluler atau e-modul, telah menjadi tren yang semakin populer dalam beberapa tahun terakhir. Aplikasi ini memungkinkan pasien untuk melacak gejala, memantau kepatuhan pengobatan, dan berkomunikasi dengan penyedia layanan kesehatan secara real-time (Hamelian et al., 2022). Dalam konteks perawatan kanker, khususnya bagi pasien yang menjalani kemoterapi, aplikasi seluler berpotensi untuk membantu mengelola efek samping dan meningkatkan kualitas hidup pasien (Egbring et al., 2021).

Sejumlah penelitian telah menunjukkan manfaat dari penggunaan aplikasi seluler dalam pemantauan pengobatan kemoterapi. Studi oleh Egbring et al. (2021) menemukan bahwa aplikasi pemantauan gejala dapat memfasilitasi deteksi dini efek samping kemoterapi, sehingga memungkinkan intervensi yang tepat waktu. Penelitian lain oleh Graetz et al. (2021) menunjukkan bahwa aplikasi pemantauan dapat membantu meningkatkan kepatuhan pasien terhadap regimen kemoterapi dan menurunkan tingkat keparahan gejala yang dialami.

Kanker payudara pada wanita saat ini telah melampaui kanker paru, sebagai penyebab utama insiden kanker pada tahun 2020 secara global, dengan perkiraan 2,3 juta kasus baru (11,7%) dari semua kasus kanker. Sebagai penyebab utama kelima kematian akibat kanker di seluruh dunia, yaitu 685.000 kematian (Sung, et al, 2021).

Tingkat kejadian kanker payudara meningkat dengan cepat di negara-negara transisi seperti Amerika Selatan, Afrika, serta di negara-negara Asia berpenghasil tinggi (Jepang dan Korea). Perubahan gaya hidup, sosial budaya, dan lingkungan yang disebabkan oleh pertumbuhan ekonomi dan peningkatan proporsi wanita dalam angka kerja industri telah berdampak pada prevalensi faktor risiko kanker payudara, penundaan melahirkan anak dan memiliki lebih sedikit anak, tingkat kelebihan berat badan dan ketidakaktifan fisik yang lebih besar (Sung, et al, 2021).



ata hasil Riskesdas tahun 2013 dan tahun 2018 menunjukkan adanya tan prevalensi kanker di Indonesia dari 1,4% menjadi 1,49%. kan hasil Riskesdas dapat diketahui bahwa prevalensi kanker pada

kelompok perempuan lebih besar dibandingkan laki laki. Polaini terjadi baik pada Riskesdas 2013 maupun Riskesdas 2018. Hal ini dapat disebabkan karena jenis kanker spesifik perempuan seperti kanker payudara dan kanker serviks merupakan jenis kanker utama yang paling banyak dilaporkan di Indonesia. Selain itu, jenis kanker ini juga memiliki cakupan deteksi dini yang lebih baik dibandingkan jenis kanker lainnya (Badan Litbangkes, 2019).

Deteksi dini kanker payudara baik primer maupun rekuren, sangat penting secara klinis, dan dapat digunakan untuk membuat keputusan. Dalam beberapa dekade terakhir, konsentrasi serum penanda tumor telah digunakan untuk mendeteksi aktivitas tumor. Penanda tumor menyediakan sumber data hemat biaya invasif minimal yang berharga untuk memantau perjalanan penyakit, menentukan prognosis, dan membantu dalam perencanaan pengobatan (Kabel AM, 2017).

Penataan medik dengan kemoterapi atau terapi sistemik yang lain, digunakan sebagai terapi utama pada kanker payudara metastasis, dan prinsipnya regimen yang akan dipilih, tidak ada baku emas serta sangat individual. Regimen yang dipilih juga sangat tergantung dari response rate, perilaku sel kanker (misal ekspresi HER2, ekspresi ER/PR, p53), dan juga penting apakah regimen tersebut dapat dibeli oleh penderita. Khususnya pada penderita kanker payudara metastasis atau stadium lanjut, goal yang akan dicapai terutama ditujukan pada penurunan dari keluhan kanker, peningkatan *response rate* atau *time to progression*, atau survival serta toleransi yang baik pada terapi sistemik yang diberikan (Kabel AM, 2017).

Beberapa tahun terakhir ini, terapi target sudah banyak dikembangkan penggunaannya bersama-sama kemoterapi sitotoksik. Terdapat kelompok obat terapi target yang secara klinis telah terbukti manfaatnya, yaitu antibodi monoklonal dan molekul kecil yang menghambat jalur tirosin kinase (Kabel AM, 2017).

HER2 (Human EGF Receptor-2) adalah suatu transmembran protein yang disandi oleh gen c-ERBB- (Her-/neu) dan terletak pada kromosom 17. Ekspresi berlebih HER2 secara konsisten berkorelasi dengan tingkat yang lebih tinggi dan bentuk ekstensif dari karsinoma duktal. Ekspresi berlebih HER2 ditemukan pada kanker payudara manusia. HER2 memiliki beberapa hal yang membuatnya sasaran yang ideal untuk terapi target pada kanker payudara karena



tingkat ekspresi HER2 berkorelasi kuat dengan karsinogenesis dan prognosis yang lebih jelek (Kabel AM, 2017).

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah “Bagaimana efektifitas *Im-Chemo* Berbasis Web terhadap pemantauan pengobatan kemoterapi pada pasien Kanker Payudara di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar ?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Merancang dan menghasilkan *Im-Chemo* berbasis *Web* agar dapat membantu dalam pemantauan pengobatan kemoterapi pada pasien Kanker Payudara di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengembangkan dan memvalidasi *Im-Chemo* berbasis *Web* tentang pemantauan pengobatan kemoterapi pada pasien Kanker Payudara di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.
- 2) Menganalisis efektivitas *Im-Chemo* berbasis *Web* terhadap pemantauan pengobatan kemoterapi pada pasien Kanker Payudara di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar
- 3) Mengetahui pengaruh *Im-Chemo* berbasis *Web* terhadap pemantauan pengobatan kemoterapi pada pasien Kanker Payudara di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

- 1) Diharapkan dapat berkontribusi dalam perkembangan ilmu pengetahuan, Pendidikan dan teknologi
- 2) Diharapkan hasil penelitian ini dapat berkontribusi dalam pemberian Pendidikan kesehatan khususnya tentang pemantauan pengobatan kemoterapi pada pasien Kanker Payudara
- 3) Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan media pembelajaran dan memberi pengalaman nyata dalam pemantauan pengobatan kemoterapi pada pasien Kanker Payudara



1.4.2 Manfaat Praktis

- 1) Bagi Instansi Pendidikan
 - a) Diharapkan sebagai bahan informasi dan tambahan kepustakaan dalam bidang ilmu kesehatan dan teknologi
 - b) Diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan dan sikap serta memberikan informasi tentang bagaimana pemantauan pengobatan kemoterapi pada pasien Kanker Payudara
- 2) Bagi Masyarakat

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan dan juga sikap masyarakat khususnya wanita akan penyakit kanker payudara
- 3) Bagi Instansi Kesehatan

Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan tambahan untuk media edukasi dan elektronik khususnya tentang Kanker Payudara

1.5 Sistematika Penulisan

Sistematika penulisan laporan ini merupakan pembahasan singkat dari setiap bab yang menjelaskan hubungan antara bab yang satu dengan bab yang lainnya.



BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Internet Mobile Kemoterapi

Penggunaan teknologi digital dalam perawatan kesehatan, termasuk pemanfaatan aplikasi seluler atau e-modul, telah menjadi tren yang semakin populer dalam beberapa tahun terakhir. Aplikasi ini memungkinkan pasien untuk melacak gejala, memantau kepatuhan pengobatan, dan berkomunikasi dengan penyedia layanan kesehatan secara real-time (Hamelian et al., 2022). Dalam konteks perawatan kanker, khususnya bagi pasien yang menjalani kemoterapi, aplikasi seluler berpotensi untuk membantu mengelola efek samping dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

Sejumlah penelitian telah menunjukkan manfaat dari penggunaan aplikasi seluler dalam pemantauan pengobatan kemoterapi. Studi oleh Egbring et al. (2021) menemukan bahwa aplikasi pemantauan gejala dapat memfasilitasi deteksi dini efek samping kemoterapi, sehingga memungkinkan intervensi yang tepat waktu. Penelitian lain oleh Graetz et al. (2021) menunjukkan bahwa aplikasi pemantauan dapat membantu meningkatkan kepatuhan pasien terhadap regimen kemoterapi dan menurunkan tingkat keparahan gejala yang dialami. Selain itu, penggunaan e-modul atau aplikasi seluler dalam perawatan kanker juga dapat memberikan manfaat dalam hal edukasi dan dukungan bagi pasien serta keluarga mereka. Aplikasi ini dapat menyediakan informasi terkini tentang pengobatan, manajemen gejala, dan sumber daya pendukung lainnya (Hamelian et al., 2022). Hal ini dapat membantu meningkatkan pemahaman pasien tentang kondisi mereka dan mendorong keterlibatan yang lebih aktif dalam proses perawatan.

Namun, beberapa tantangan juga telah diidentifikasi dalam penggunaan aplikasi seluler untuk perawatan kanker. Jacobs et al. (2017) menemukan bahwa sebagian pasien cenderung menghentikan penggunaan aplikasi setelah periode waktu tertentu, yang dapat disebabkan oleh faktor-faktor seperti kurangnya motivasi, masalah teknis, atau keterbatasan dalam desain aplikasi. Selain itu, isu privasi data dan keamanan informasi juga menjadi pertimbangan penting dalam pengembangan dan implementasi aplikasi kesehatan (Hamelian et al., 2022).

Untuk meningkatkan efektivitas dan adopsi aplikasi pemantauan kemoterapi, beberapa pendekatan telah diusulkan. Salah satunya adalah penggunaan model desain yang dapat membantu dalam merancang aplikasi yang user-friendly dan sesuai kebutuhan pengguna. Misalnya, Model Penerimaan Teknologi



(Technology Acceptance Model, TAM) dapat digunakan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang memengaruhi penerimaan dan penggunaan aplikasi oleh pasien (Jacobs et al., 2017).

2.2 DeLone dan McLean Model

Dalam konteks sistem informasi, DeLone dan McLean Model merupakan kerangka kerja yang digunakan untuk mengukur keberhasilan atau efektivitas suatu sistem informasi. Model ini mengidentifikasi enam dimensi kunci yang saling terkait dalam menentukan kesuksesan sistem informasi, salah satunya adalah kualitas pelayanan (*service quality*). Kualitas Pelayanan dalam DeLone dan McLean Model mengacu pada kualitas dukungan yang diberikan oleh departemen sistem informasi dan dukungan teknologi informasi (TI) kepada pengguna sistem. Dimensi ini menilai respon, akurasi, keandalan, kompetensi teknis, dan empati dari staf pendukung dalam memberikan layanan kepada pengguna (DeLone & McLean, 2003).

Beberapa aspek yang dipertimbangkan dalam mengukur kualitas pelayanan menurut model ini antara lain:

1. Responsivitas: Seberapa cepat dan tanggap staf pendukung dalam menanggapi permintaan atau keluhan dari pengguna.
2. Akurasi: Seberapa akurat dan dapat diandalkan informasi dan solusi yang diberikan oleh staf pendukung.
3. Keandalan: Konsistensi dan kehandalan layanan yang diberikan oleh staf pendukung.
4. Kompetensi Teknis: Tingkat keahlian dan pengetahuan teknis yang dimiliki oleh staf pendukung dalam menangani masalah atau pertanyaan yang diajukan pengguna.
5. Empati: Sejauh mana staf pendukung memahami kebutuhan pengguna dan memberikan perhatian yang baik.

Kualitas pelayanan yang baik dari departemen TI dan staf pendukung dapat meningkatkan kepuasan pengguna, yang pada gilirannya akan meningkatkan penggunaan dan manfaat yang diperoleh dari sistem informasi tersebut. Oleh karena itu, kualitas pelayanan menjadi salah satu faktor penting yang menentukan keberhasilan implementasi dan penggunaan sistem informasi. Efektivitas aplikasi dalam pemantauan pengobatan kemoterapi dapat diukur dari beberapa aspek berikut:



1. Peningkatan Kepatuhan Pengobatan
 - Aplikasi dapat membantu pasien untuk mengingat jadwal pengobatan, dosis obat, dan tindak lanjut yang diperlukan.
 - Fitur pengingat dan catatan dalam aplikasi dapat meningkatkan kepatuhan pasien terhadap regimen pengobatan kemoterapi (Graetz et al., 2021).
2. Deteksi Dini Efek Samping
 - Aplikasi memungkinkan pasien untuk melacak dan melaporkan gejala atau efek samping secara real-time.
 - Pemantauan yang lebih ketat terhadap efek samping dapat membantu mendeteksi masalah sejak dini dan memungkinkan intervensi tepat waktu (Egbring et al., 2021).
3. Komunikasi dengan Penyedia Layanan Kesehatan
 - Aplikasi dapat menyediakan saluran komunikasi langsung antara pasien dan tim perawatan mereka.
 - Pasien dapat mengirimkan laporan gejala atau mengajukan pertanyaan, sementara penyedia layanan dapat memberikan saran atau instruksi yang diperlukan (Lally et al., 2014).
4. Peningkatan Kualitas Hidup
 - Dengan adanya pemantauan yang lebih baik, efek samping dapat dikelola dengan lebih efektif, sehingga mengurangi dampak negatif terhadap kualitas hidup pasien.
 - Aplikasi juga dapat memberikan informasi dan sumber daya pendukung yang relevan untuk membantu pasien mengatasi tantangan selama pengobatan (Graetz et al., 2021).
5. Pengumpulan Data dan Penelitian
 - Data yang dikumpulkan melalui aplikasi dapat memberikan wawasan berharga tentang pola gejala, efek samping, dan respons terhadap pengobatan.
 - Informasi ini dapat digunakan untuk penelitian lebih lanjut dan perbaikan dalam manajemen perawatan kanker (Egbring et al., 2021).
 - Penelitian-penelitian ini menunjukkan bahwa aplikasi pemantauan pengobatan kemoterapi dapat meningkatkan kepatuhan pengobatan, deteksi dini efek samping, komunikasi dengan penyedia layanan kesehatan, kualitas hidup pasien, dan pengumpulan data untuk



penelitian lebih lanjut. Efektivitas aplikasi dalam berbagai aspek ini dapat membantu meningkatkan hasil pengobatan dan perawatan bagi pasien kanker yang menjalani kemoterapi.

2.3 Imran Mobile Chemotherapy (IMC)

Imran Mobile Chemotherapy (IMC) adalah sebuah aplikasi seluler yang dirancang untuk membantu pasien kanker dalam memantau pengobatan kemoterapi mereka. Aplikasi ini dikembangkan oleh tim peneliti dari *University of Waterloo*, Kanada, dipimpin oleh Dr. Imran Nazar. Aplikasi IMC merupakan salah satu contoh aplikasi pemantauan kemoterapi yang telah dikembangkan dan dievaluasi secara ilmiah, serta menunjukkan potensi dalam meningkatkan hasil pengobatan dan perawatan bagi pasien kanker. Tujuan utama dari IMC adalah untuk meningkatkan kepatuhan pasien terhadap regimen pengobatan kemoterapi, mendeteksi efek samping secara dini, dan memfasilitasi komunikasi yang lebih baik antara pasien dan tim perawatan mereka. Studi yang dipublikasikan dalam jurnal terkemuka, seperti *Journal of Medical Internet Research*, telah menunjukkan bahwa penggunaan IMC dapat meningkatkan kepatuhan pengobatan, mendeteksi efek samping lebih dini, dan meningkatkan kualitas hidup pasien kanker yang menjalani kemoterapi.

Beberapa fitur utama yang terdapat dalam aplikasi IMC meliputi:

1. Pengingat Jadwal Pengobatan
 - Aplikasi ini memungkinkan pasien untuk memasukkan jadwal kemoterapi mereka dan menerima pengingat tentang waktu pengobatan, dosis obat, dan tindak lanjut yang diperlukan.
 2. Pemantauan Gejala dan Efek Samping
 - Pasien dapat melacak dan melaporkan gejala atau efek samping yang mereka alami secara real-time melalui aplikasi.
 - Data ini dapat diakses oleh tim perawatan untuk melakukan pemantauan dan intervensi yang diperlukan.
 3. Komunikasi dengan Tim Perawatan
 - IMC menyediakan saluran komunikasi langsung antara pasien dan tim perawatan mereka, seperti dokter, perawat, atau apoteker.
- Pasien dapat mengirimkan laporan gejala, mengajukan pertanyaan, atau meminta saran melalui aplikasi.



masi Edukasi dan Sumber Daya

- Aplikasi ini menyediakan informasi terkini tentang pengobatan kanker, manajemen efek samping, gaya hidup sehat, dan sumber daya pendukung lainnya bagi pasien dan keluarga mereka.

5. Data dan Pelaporan

- Data yang dikumpulkan melalui aplikasi IMC dapat dianalisis untuk memberikan wawasan tentang pola gejala, kepatuhan pengobatan, dan respons terhadap kemoterapi.
- Informasi ini dapat digunakan untuk penelitian lebih lanjut dan perbaikan dalam manajemen perawatan kanker.

Dalam penelitian ini, tim peneliti mengembangkan dan mengevaluasi efektivitas aplikasi seluler bernama Imran Mobile Chemotherapy (IMC) dalam meningkatkan kepatuhan pengobatan kemoterapi dan memantau efek samping pada pasien kanker. Studi dilakukan dengan melibatkan 60 pasien kanker yang menjalani kemoterapi. Pasien dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok yang menggunakan aplikasi IMC dan kelompok kontrol yang tidak menggunakan aplikasi. Kedua kelompok dipantau selama 6 siklus kemoterapi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien yang menggunakan aplikasi IMC memiliki tingkat kepatuhan pengobatan yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol. Selain itu, aplikasi IMC juga terbukti efektif dalam membantu mendeteksi efek samping kemoterapi secara dini dan meningkatkan komunikasi antara pasien dengan tim perawatan.

2.3.1 Manfaat Imran Mobile Chemotherapy (IMC)

1. Penggunaan aplikasi IMC secara signifikan meningkatkan kepatuhan pasien terhadap regimen kemoterapi.
2. Aplikasi IMC memfasilitasi pemantauan gejala dan efek samping secara real-time, sehingga memungkinkan deteksi dini dan intervensi yang tepat waktu.
3. Aplikasi ini memperbaiki komunikasi antara pasien dengan tim perawatan, memungkinkan pertukaran informasi yang lebih baik dan dukungan yang lebih efektif.
4. Secara keseluruhan, penggunaan aplikasi IMC dapat meningkatkan kualitas perawatan dan hasil pengobatan bagi pasien kanker yang menjalani kemoterapi.



liti menyimpulkan bahwa aplikasi seluler seperti IMC merupakan alat efektif untuk mendukung perawatan kanker dan memiliki potensi untuk pkan secara lebih luas dalam praktik klinis.

2.4 Kanker Payudara

2.4.1 Definisi

Kanker payudara merupakan keganasan di mana sel-sel di jaringan payudara berubah dan membelah secara tidak terkendali, menghasilkan benjolan atau massa. Sebagian besar kanker payudara dapat berasal dari lobulus atau epitel ductus. Pertumbuhan ini dapat terjadi pada satu atau kedua payudara. Terjadi hampir seluruhnya pada wanita, tetapi pria juga bisa mengalami kanker payudara (American Cancer Society, 2022).

2.4.2 Epidemiologi

Kanker payudara pada wanita saat ini telah melampaui kanker paru, sebagai penyebab utama insiden kanker pada tahun 2020 secara global, dengan perkiraan 2,3 juta kasus baru (11,7%) dari semua kasus kanker. Sebagai penyebab utama kelima kematian akibat kanker di seluruh dunia, yaitu 685.000 kematian (Sung, *et al*, 2021).

Tingkat kejadian kanker payudara meningkat dengan cepat di negara-negara transisi seperti Amerika Selatan, Afrika, serta di negara-negara Asia berpenghasil tinggi (Jepang dan Korea). Perubahan gaya hidup, sosial budaya, dan lingkungan yang disebabkan oleh pertumbuhan ekonomi dan peningkatan proporsi wanita dalam angka kerja industri telah berdampak pada prevalensi faktor risiko kanker payudara, penundaan melahirkan anak dan memiliki lebih sedikit anak, tingkat kelebihan berat badan dan ketidakaktifan fisik yang lebih besar (Sung, *et al*, 2021).

Berdasarkan data Globacan tahun 2020 di Indonesia, jumlah kasus baru kanker payudara mencapai 65.858 kasus (16.6%) dari total 396.914 kasus baru kanker di Indonesia, menjadi urutan pertama jumlah kasus baruterbanyak dari 35 jenis kanker. Jumlah kematian mencapai 22.430 kasus (9.6%) dari total 234.511 kematian akibat kanker di Indonesia, masuk dalam urutan kedua jumlah kematian terbanyak setelah kanker paru (Globocan/IARC 2020).

Data hasil Riskesdas tahun 2013 dan tahun 2018 menunjukkan adanya peningkatan prevalensi kanker di Indonesia dari 1,4% menjadi 1,49%. Berdasarkan hasil Riskesdas dapat diketahui bahwa prevalensi kanker pada kelompok perempuan lebih besar dibandingkan laki laki. Polaini terjadi baik pada tahun 2013 maupun Riskesdas 2018. Hal ini dapat disebabkan karena jenis kanker spesifik perempuan seperti kanker payudara dan kanker serviks merupakan jenis kanker utama yang paling banyak dilaporkan di Indonesia. Selain



itu, jenis kanker ini juga memiliki cakupan deteksi dini yang lebih baik dibandingkan jenis kanker lainnya (Badan Litbangkes, 2019).

Data yang bersumber dari Rumah Sakit Kanker Dharmais pada tahun 2018 menunjukkan bahwa kasus kanker terbanyak adalah kanker payudara sebesar 19,18%, kanker serviks sebesar 10,69%, dan kanker paru-paru sebesar 9,89%. Jenis kanker yang hanya terjadi pada wanita, yaitu payudara dan serviks menjadi penyumbang terbesar dari seluruh jenis kanker. Kanker yang paling banyak diderita oleh pasien perempuan, sebagian besar menderita kanker payudara sebesar 34,3%, serviks sebesar 19,12%, dan ovarium sebesar 7,84% (Badan Litbangkes, 2019).

2.4.3 Faktor Resiko

Faktor risiko adalah segala sesuatu yang dapat meningkatkan peluang terkena penyakit kanker payudara. Namun memiliki faktor risiko, atau bahkan banyak, bukan berarti pasti akan terkena penyakit tersebut. Beberapa faktor risiko kanker payudara yang tidak dapat diubah, seperti bertambahnya usia atau mewarisi perubahan gen tertentu membuat risiko terkena kanker payudara lebih tinggi (American Cancer Society, 2021).

1) Jenis Kelamin

Jenis kelamin Wanita memiliki faktor risiko utama kanker payudara. Pria dapat terkena kanker payudara, tetapi lebih sering terjadi pada wanita daripada pria (American Cancer Society, 2021).

2) Umur

Seiring bertambahnya usia, risiko kanker payudara meningkat. Sebagian besar kanker payudara ditemukan pada wanita berusia 55 tahun ke atas (American Cancer Society, 2021).

3) Riwayat Keluarga

Kebanyakan wanita yang terkena kanker payudara tidak memiliki riwayat penyakit dalam keluarga. Tetapi wanita yang memiliki kerabat dekat dengan kanker payudara memiliki risiko lebih tinggi. Memiliki kerabat tingkat pertama (ibu, saudara perempuan, atau anak perempuan) dengan kanker payudara dua kali lipat berisiko pada wanita. Memiliki 2 kerabat tingkat pertama meningkatkan risikonya sekitar 3 kali lipat. Wanita dengan ayah atau saudara aki yang pernah menderita kanker payudara juga memiliki risiko lebih i terkena kanker payudara.



Sekitar 5% sampai 10% dari kasus kanker payudara diturunkan, yang berarti mutase gen diturunkan dari orang tua. Penyebab paling umum dari kanker payudara herediter adalah mutasi bawaan pada gen BRCA1 atau BRCA2. Dalam sel normal, gen ini membantu membuat protein yang memperbaiki DNA rusak. Mutasi gen ini menyebabkan pertumbuhan sel abnormal, yang dapat menyebabkan kanker.

Rata-rata, seorang wanita dengan mutasi gen BRCA1 atau BRCA2 memiliki peluang hingga 7 dari 10 terkena kanker payudara pada usia 80 tahun. Risiko ini juga dipengaruhi oleh berapa banyak anggota keluarga lain yang menderita kanker payudara. Wanita dengan salah satu mutasi ini lebih mungkin terkena kanker payudara pada usia yang lebih muda, memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker ovarium dan beberapa jenis kanker lainnya. Pada Pria yang mewarisi salah satu dari perubahan gen ini juga memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker payudara dan beberapa jenis kanker lainnya (American Cancer Society, 2021).

4) Umur saat menarche dan menopause

Wanita yang memiliki siklus menstruasi lebih banyak karena memulai menstruasi lebih awal (terutama sebelum usia 12 tahun) dan mengalami menopause lebih lambat (biasanya setelah usia 55 tahun) memiliki risiko kanker payudara yang sedikit lebih tinggi. Peningkatan risiko karena paparan seumur hidup yang lebih lama terhadap hormon estrogen dan progesterone (American Cancer Society, 2021).

5) Umur saat hamil pertama

Umur yang lanjut saat melahirkan untuk yang pertama kalinya meningkatkan risiko terjadinya kanker payudara. Risiko menderita kanker payudara pada wanita yang hamil pertama saat berumur diatas 30 tahun adalah 2 kalinya dibandingkan dengan mereka yang hamil pertama saat berusia dibawah 20 tahun. Total jumlah siklus menstruasi pada wanita yang hamil dan menyusui menjadi berkurang, paparan estrogennya menjadi berkurang, sehingga pada wanita hamil dan menyusui mempunyai efek protektif terhadap risikoterjadinya kanker payudara dikemudian hari (American Cancer Society, 2022).



nyat tumor jinak payudara

/anita yang didiagnosis dengan tumor payudara jinak tertentumemiliki
) lebih tinggi terkena kanker payudara. Beberapa kondisi ini terkait erat

dengan risiko kanker payudara. Seperti Lesi non-proliferatif, tidak memengaruhi risiko kanker payudara ataupun peningkatan risikonya sangat kecil. Seperti Fibrosis dan/atau *simplecysts (Fibrocytic changes)*; *Mild* hiperplasia; Adenosis (non- sklerosis); Tumor phyllodes (jinak); Papiloma tunggal; *Fat necrosis*; *Ductal ectasia*; *Periductal ectasia*; *Squamous* dan *apocrine metaplasia*; Tumor lain (lipoma, hamartoma, hemangioma, neurofibroma, adenomyoepithelioma).

Lesi proliferasi tanpa atypia (kelainan sel), pertumbuhan sel yang berlebihan di ductus atau lobulus payudara, tetapi sel-selnya tidak abnormal. Kondisi ini sedikit meningkatkan risiko wanita terkena kanker payudara : *hiperplasia ductal* (tanpa atypia), Fibroadenoma, Sclerosing adenosis, Papillomatosis.

Karsinoma lobular in situ (LCIS), wanita dengan LCIS memiliki risiko 7 hingga 12 kali lebih tinggi terkena kanker payudara (yang dapat terjadi di salah satu payudara) (American Cancer Society, 2021).

7) Radiasi

Kelenjar payudara relatif peka terhadap radiasi pengion, paparan berlebih menyebabkan peluang kanker lebih tinggi. Risiko ini tergantung pada usia ketika mendapat radiasi. Risiko tertinggi terjadi pada wanita yang menjalani radiasi saat remaja atau dewasa muda, saat payudara masih berkembang. Paparan radiasi pada wanita yang lebih tua (setelah sekitar usia 40 hingga 45 tahun) tampaknya tidak meningkatkan risiko kanker payudara (American Cancer Society, 2021).

8) Factor hormonal

Terapi hormon dengan estrogen (sering dikombinasikan dengan progesteron) telah digunakan selama bertahun-tahun untuk membantu meringankan gejala menopause dan membantu mencegah osteoporosis. Terapi hormon estrogen dan progesteron dikenal sebagai terapi hormon kombinasi, atau HT. Progesteron diperlukan karena estrogen saja dapat meningkatkan risiko kanker rahim.

Penggunaan terapi hormon kombinasi setelah menopause meningkatkan risiko kanker payudara. Peningkatan risiko ini biasanya terlihat setelah 4 tahun penggunaan. Kombinasi HT juga meningkatkan kemungkinan kanker payudara pada stadium yang lebih lanjut. Risiko kanker payudara seorang wanita kembali turun dalam waktu sekitar 5 tahun setelah menghentikan



pengobatan, meskipun peningkatan risiko tidak hilang sepenuhnya (American Cancer Society, 2021).

9) Diet

Secara umum telah diketahui adanya pengaruh faktor lingkungan terhadap kejadian kanker pada manusia, kebanyakan faktor lingkungan ini dikaitkan dengan gaya hidup termasuk kebiasaan merokok, paparan terhadap cahaya matahari, minum alkohol dan diet. Faktor yang paling penting adalah diet, tapi hubungannya secara langsung terhadap kejadian kanker payudara adalah sangat lemah dan tidak konsisten (American Cancer Society, 2021).

Berbagai studi kasus menunjukkan diet tinggi lemak dan kalorigerakaitan langsung dengan timbulnya kanker Terdapat data menunjukkan orang yang gemuk sesudah usia 50 tahun berpeluang lebih besar terkena kanker payudara. Terdapat juga laporan bahwa minum bir dapat meningkatkan kadar estrogen dalam tubuh, wanita yang setiap hari minum bir 3 kali ke atas risiko kanker payudara meningkat 50-70%. Merokok juga dapat meningkatkan terjadinya kanker payudara (Mintian dan Wang, 2013).

Wanita yang memiliki siklus menstruasi lebih banyak karena memulai menstruasi lebih awal (terutama sebelum usia 12 tahun) dan mengalami menopause lebih lambat (biasanya setelah usia 55 tahun) memiliki risiko kanker payudara yang sedikit lebih tinggi. Peningkatan risiko karena paparan seumur hidup yang lebih lama terhadap hormon estrogen dan progesterone (American Cancer Society, 2021).

2.4.4 Patogenesis

Etiologi kanker payudara sampai saat ini masih belum jelas, tapi data menunjukkan adanya hubungan yang erat antara lingkungan, agen penyebab dan penderita itu sendiri yang mungkin merupakan satu atau beberapa faktor risiko sekaligus. Kurang lebih 5% kasus kanker payudara diturunkan secara hereditas.

Kanker dimulai ketika sel mulai tumbuh di luar kendali diberbagai bagian payudara. Sebagian besar kanker payudara dimulai pada duktus yang mengalirkan air susu ke puting (nipple) disebut karsinoma duktal. Beberapa dimulai di glandula tempat produksi air susu disebut karsinoma lobular, dan kecil kanker terdapat di jaringan lain di payudara, kanker ini disebut Kemudian kanker payudara dapat menyebar, ketika sel kanker masuk ke darah atau sistem aliran limfe dan dibawa ke bagian tubuh lainnya.



Pembuluh limfe membawa cairan limfe dari payudara, dalam kasus kanker payudara sel kanker dapat memasuki pembuluh limfe tersebut dan mulai tumbuh di kelenjar limfe. Sebagian besar pembuluh limfe di payudara mengalir ke kelenjar limfe dibawah ketiak (kelenjar limfe axillar), kelenjar limfe di sekitar tulang klavikula (kelenjar limfe supraklavikula dan infraklavikula), dan kelenjar limfe di dalam dinding dada (kelenjar limfe mamaria interna)(American Cancer Society, 2019).

Perubahan atau mutasi DNA dapat menyebabkan sel payudara normal menjadi sel kanker. Perubahan DNA tertentu diturunkan dari orang tua (diwariskan/*inherited*) dan dapat sangat meningkatkan risiko kanker payudara. Sel payudara normal menjadi sel kanker karena perubahan (mutasi) pada DNA. DNA adalah bahankimia dalam sel kita yang membentuk gen. Beberapa mutasi DNA diwariskan atau diturunkan dari orang tua yang artinya mutasi terdapat di semua sel sejak lahir. Beberapa mutasi sangat meningkatkan risiko kanker tertentu yang menyerang beberapa keluarga dan sering menyebabkan kanker pada orang dengan usia lebih muda. Tetapi kebanyakan mutasi DNA yang terkait dengan kanker payudara adalah didapat (*acquired*). Ini berarti perubahan terjadi di sel payudara pada saat kehidupan seseorang dibandingkan dengan diwarisi (*Inherited*) yang terlahir sudah dengan mutasi tersebut. Mutasi DNA yang didapat berlangsung seiring waktu dan hanya ada di sel kanker payudara. DNA yang bermutasi dapat menyebabkan gen bermutasi. Beberapa gen mengontrol kapan sel tumbuh, membelah menjadi sel baru, dan kapan sel akan mati. Perubahan gen ini dapat menyebabkan sel kehilangan kendali normal dan berhubungan dengan terjadinya kanker (American Cancer Society, 2019).

Proto-onkogen adalah gen yang membantu sel tumbuh secara normal. Ketika proto-onkogen bermutasi (berubah) atau terdapat banyak salinannya, membuat proto-onkogen tetap aktif membantu sel tumbuh meskipun ketika seharusnya proto-onkogen tidak aktif (*bad gen*) atau saat sel harus berhenti tumbuh. Ketika ini terjadi, sel tumbuh di luar kendali dan membuat lebih banyak sel baru yang tumbuh diluar kendali disebut sebagai sel kanker. Gen yang rusak akibat mutasi (*bad gen*) disebut onkogen (American Cancer Society, 2019).

Gen penekan tumor (*Tumor suppression genes*) adalah gen normal yang memperlambat pembelahan sel (pertumbuhan sel), memperbaiki kesalahan DNA, memberi tahu sel kapan harus mati (proses yang dikenal sebagai apoptosis atau kematian sel terprogram). Ketika gen penekan tumor tidak bekerja dengan baik, sel dapat tumbuh di luar kendali dan membuat lebih banyak sel yang tumbuh



di luar kendali, dimana sel ini tidak dapat mati pada saat yang seharusnya, sehingga dapat menimbulkan sel kanker (American Cancer Society, 2019).

Perubahan gen yang diwariskan, mutasi DNA bawaan (*inherited*) dapat secara dramatis meningkatkan risiko pengembangan kanker tertentu dan terkait dengan terjadinya banyak kanker di beberapa keluarga. Misalnya, gen BRCA (BRCA1 dan BRCA2) adalah gen penekan tumor. Ketika salah satu dari gen ini berubah (mutasi), gen tidak lagi menekan pertumbuhan sel yang tidak normal, sehingga kanker lebih mungkin berkembang. Perubahan pada salah satu gen ini dapat diturunkan dari orang tua ke anak. Adanya kemajuan teknologi kedokteran membuat wanita dapat mengidentifikasi adanya mutasi gen penekan tumor BRCA1 atau BRCA2 yang diwarisi lebih awal (atau lebih jarang pada gen lain seperti PALB2, ATM atau CHEK2). Kemudian dapat mengambil langkah-langkah untuk mengurangi risiko kanker payudara dengan meningkatkan kesadaran akan kesehatan payudara dan mengikuti rekomendasi skrining yang sesuai untuk membantu menemukan kanker pada tahap yang lebih awal yang dapat diobati. Karena mutasi pada gen BRCA1 dan BRCA2 ini juga terkait dengan kanker lain (selain payudara), adanya mutasi ini mungkin juga dapat dipertimbangkan skrining awal dan tindakan pencegahan untuk kanker lain. Gen yang terlibat dapat memengaruhi hal-hal seperti kadar hormon, metabolisme, atau faktor lain yang memengaruhi risiko kanker payudara (American Cancer Society, 2019).

Disamping itu dalam perjalanan penyakitnya, pertumbuhan sel-sel kanker merupakan proses yang kompleks dan dinamis, yaitu seperti sel tubuh yang lain dapat beradaptasi karena pengaruh faktor lingkungan interna atau eksterna. Seperti contoh ketika proses pertumbuhan kanker menjadi invasif, yaitu saat menembus membran basalis (perubahan dari stadium 0 menjadi stadium 1) terjadi perubahan biologi dimana sel kanker berasal dari sistem duktal (sel-sel luminal) berubah sifat dengan mengekspresikan *marker* untuk *stem cell* yaitu CD44⁺ / CD24⁻. Sel kanker ini merubah beberapa ekspresi protein penanda sel epitel menjadi penanda untuk sel mesenkimal seperti hilangnya penanda untuk sel epitel sitokeratin dan E-cadherin menjadi Vimentin dan N-cadherin (mesenkimal). Pada sel kanker juga terjadi over ekspresi MUC 1 juga dihubungkan dengan pertumbuhan sel yang tinggi dan perubahan polaritas sel. MUC 1 berfungsi



anti adhesi, proteksi dan kontrol terhadap lingkungan mikro sel kanker proses invasi maupun metastasis (Jennifer J Rahn, *et al*, 2008). Gambar 1 menunjukkan pengaruh MUC 1 pada sel kanker payudara

memberikan hasil yang informatif yaitu terjadi perubahan sel menjadi motil, rangsangan terhadap MUC 1 menyebabkan proses-proses biologi molekular, yaitu dengan hasil akhirnya menyebabkan sel kanker memiliki kemampuan *mobilitas* atau dapat *bermigrasi* (Jennifer J Rahn, *et al*, 2008). Lihat gambar 1 dan 2.

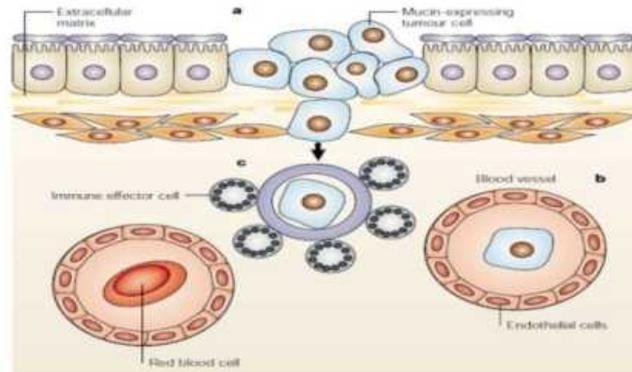
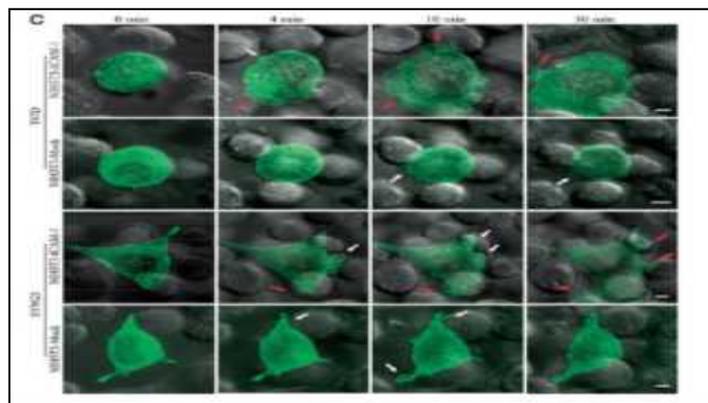


Figure 4 | Tumours use mucins for invasion, metastasis and protection. a | Tumours use the anti-adhesive effect of mucins to detach from the tumour mass and surrounding stroma and invade (see FIG. 5). b | Tumours use the adhesive effect of mucins to attach to endothelia and invade (see FIG. 6). c | Tumours also use mucins to escape immune surveillance (see FIG. 7).

Gambar 1. Peran mucin pada proses invasi dan metastasis



Gambar 2. Peran mucin pada motilitas sel.

2.4.5 Gambaran Patologi Kanker Payudara

Dua tipe histopatologi kanker payudara yang berdasarkan WHO *Histological Classification of Breast Tumor*, kanker payudara diklasifikasikan sebagai berikut (Desen, 2008).

1) Kanker Payudara Noninvasif

- *Ductal Carcinoma In Situ (DCIS)*
- *Lobular Carcinoma In Situ (LCIS)*

Kanker Payudara Invasif

- *Ductal Ca (78%)*
- *Lobular Ca (9%)*



- Tipe Khusus dengan prognosis baik (10%) = papiler, tubuler, mucinous, dan medular Ca ; Comedo Ca (5%); Medullary Ca (4%); Colloid Ca (3%); Inflammatory Ca (1%); Paget's Disease of the Breast, Unilateral eczema

2.4.5.1 Grading Histopatologi

Histopatologi mungkin memengaruhi keputusan terapi, tetapi stadium biasanya juga lebih penting. Tumor dengan diferensiasi jelek (high grade), mempunyai prognosis lebih jelek daripada diferensiasi baik (low grade). Inflammatory Cancer mempunyai prognosis jelek. Penderita dengan node limfe negatif dan tipe meduler, mucinous, papiller, serta tubuler mempunyai prognosis lebih baik. Untuk stadium I tanpa invasi node limfe mempunyai 5 years survival rate sekitar 80-90% untuk invasif duktal karsinoma dan 90-95% untuk invasif lobuler, Comedo atau koloid (Haskell and Casciato, 2000).

Laporan patologis harus mencakup jenis histologis, derajat diferensiasi (grade), evaluasi imunohistokimia (IHC) dari reseptor estrogen (ER) status (menggunakan metodologi penilaian standar, misal Allred atau H-score) dan untuk kanker invasif, evaluasi IHC progesteron receptor (PgR) dan pertumbuhan epidermis manusia ekspresi gen faktor 2 reseptor (HER2). Amplifikasi gen HER2 status dapat ditentukan langsung dari semua tumor invasif yang menggunakan hibridisasi in situ (FISH/CISH), menggantikan IHC khusus hanya untuk tumor ekspresi HER2 (2+) dengan pemeriksaan IHC (Senkus et al., 2015).

Grading tumor bertujuan untuk menilai tingkat agresivitas atau derajat differensiasi tumor. Dengan pemeriksaan histopatologi dilihat 3 poin penting yaitu berdasarkan tingkat kemiripan dengan jaringan normal (Tubular formation), ukuran inti dan pleomorfisme dan aktivitas mitosis. Metode penilaian yang paling sering digunakan adalah *Nottingham Modification of Bloom Richardson System* yakni: (Zhang et al., 2010)

1) Formasi tubular

Nilai 1 bila formasi tubular $\geq 75\%$ dari tumor
 Nilai 2 bila formasi tubular 10-75% dari tumor
 Nilai 3 bila formasi tubular $\leq 10\%$ dari tumor

Bentuk nukleus

Nilai 1 bila ukuran/bentuk nucleus variasi minimal



Nilai 2 bila ukuran /bentuk nucleus variasi sedang

Nilai 3 bila ukuran/bentuk variasi nucleus sangat bervariasi

3) Jumlah mitosis

Dihitung berdasar pada 10 lapangan pandang besar (10x40) pada yg representative

Nilai 1 : 0-9/LPB

Nilai 2 : 10-19/LPB

Nilai 3 : ≥ 20 /LPB

2.4.5.2 Penilaian

Nilai 3-5 : Diferensiasi baik (*Low Grade*)

Nilai 6 – 7 : Diferensiasi Sedang (*Moderate Grade*)

Nilai 8 – 9 : Diferensiasi Buruk (*High Grade*)

Hubungan antara grading histopatologi prognosis berdasarkan WHO adalah untuk grading *low grade* persentase untuk angka ketahanan hidup 5 dan 10 tahun adalah 75% dan 45%. Pada *moderate grade* angka ini sebesar 53% dan 27%, sedangkan untuk *high grade* didapatkan angka 31% dan 18% (Rakha *et al.*, 2010).

2.4.6 Gambaran Klinis

Pertumbuhan sel-sel kanker payudara memberikan gejala dan tanda akibat pertambahan massa, infiltrasi maupun metastasis (Greene FL, *et al.*, 2010).

2.4.6.1 Massa tumor

Sebagian besar bermanifestasi sebagai massa di payudara yang tidak nyeri, sering kali ditemukan secara tidak sengaja. Lokasi massa kebanyakan di kuadran lateral atas, umumnya lesi soliter, konsistensi agak keras, batas tidak tegas, permukaan tidak licin, mobilitas kurang (pada stadium lanjut terfiksasi ke dinding thoraks). Massa cenderung membesar bertahap, dalam beberapa bulan bertambah besar secara jelas (Desen, 2008; Mintian dan Wang, 2013).

2.4.6.2 Perubahan kulit

1. *Dimpling*: fiksasi tumor pada kulit, ketika tumor mengenai ligamen glandula mammae, ligament tersebut memendek hingga kulit setempat menjadi cekung disebut *dimpling*.
2. *Peau d'orange*: ketika vasa limfatik kulit dan jaringan subkutan tersumbat sel kanker, hambatan drainase limfe menyebabkan edema kulit, folikel rambut tenggelam ke bawah sehingga tampak



seperti kulit jeruk.

3. Nodul satelit: ketika sel kanker di dalam vasa limfatik subkutis masing-masing membentuk nodul metastasis, di sekitar lesi primer dapat muncul banyak nodul tersebar, secara klinis disebut nodul satelit.
4. Invasi, ulserasi kulit: ketika tumor menginvasi kulit, tampak perubahan berwarna merah atau merah gelap. Bila tumor terus bertambah besar, lokasi itu dapat menjadi iskemik, ulserasi membentuk bunga terbalik, ini disebut "Cowli flower".
5. Perubahan inflamatorik: secara klinis disebut "karsinoma mammae inflamatorik". Muncul sebagai warna merah bengkak mirip peradangan pada seluruh kulit payudara. Tipe ini sering ditemukan pada kanker payudara waktu hamil atau laktasi (Desen, 2008; Mintian dan Wang, 2013).

2.4.6.3 Perubahan *papilla mammae*

1. Retraksi, distorsi papila mammae: umumnya akibat tumor menginvasi jaringan sub papilar.
2. Sekret papilar (umumnya sanguineus): sering karena karsinoma papilar dalam duktus yang besar atau tumor mengenai duktus besar.
3. Perubahan eksematoid: merupakan manifestasi spesifik dari kankereksematoid (penyakit Paget). Klinis tampak areola, papila mammae tererosi, berkrusta, sekret, deskuamasi, sangat mirip eksim (Desen, 2008; Mintian dan Wang, 2013).

2.4.6.4 Pembesaran kelenjar Limfe Regional

Pembesaran kelenjar limfe aksilar ipsilateral dapat soliter atau multipel. Pada awalnya mobile, kemudian dapat saling adhesi dengan jaringan sekitarnya. Perkembangan penyakit membuat kelenjar limfe supraklavikula juga dapat membesar. Terdapat sebagian kecil pasien kanker mammae hanya muncul sebagai limfadenopati aksilar tapi tak teraba masa pada payudara disebut dengan karsinoma mammae tipe tersembunyi (Mintian dan Wang, 2013).



2.4.6.5 Metastase

Kanker payudara yang telah mengalami metastase, yaitu kanker telah menyebar diluar tempat asalnya, hal ini menyebabkan timbulnya gejala-gejala sesuai lokasi munculnya metastase tersebut. Lokasi tersering dari metastase kanker payudara adalah tulang, hati, paru dan otak (Desen, 2008).

2.4.7 Pemeriksaan Penunjang

Deteksi metastatik kanker payudara bervariasi menurut stadium penyakit. Pada kanker payudara dini, evaluasi stadium rutin diarahkan pada penyakit lokoregional seperti pada kanker payudara primer stadium T1 dan T2, kejadian metastatik jauh <2% dibandingkan dengan 15-20% pada stadium T3 atau T4. Oleh karena itu *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *European Society for Medical Oncology* (ESMO) dan *Royal College of Radiologists* (UK), dalam pedoman praktik klinis mereka untuk kanker payudara, tidak merekomendasikan pencitraan rutin untuk stadium M pasien asimtomatik dengan penyakit stadium awal. Studi pencitraan stadium biasanya dilakukan untuk pasien dengan risiko tinggi penyebaran penyakit, seperti kanker stadium T3/4 (> 5 cm), pada pasien dengan 4 atau lebih kelenjar getah bening aksila atau dalam keadaan penyakit berulang (Pesapane, *et al*, 2020).

Pedoman internasional saat ini kurang membahas tentang bagaimana gambaran untuk penyakit metastatik. Secara standar, pasien berisiko tinggi diskriminasi untuk mengetahui metastatik tersembunyi menggunakan skintigrafi tulang, radiografi dada, dan ultrasonografi perut atau skintigrafi tulang, CT dari perut dada dan panggul. Namun, penggunaan pencitraan generasi berikutnya, seperti pencitraan hibrid (PET-CT dan/atau PET-MRI), telah meningkat selama bertahun-tahun. Pencitraan konvensional sering mendeteksi penyakit tulang dan metastatik visceral pada tahap akhir, yang berhubungan dengan hasil yang lebih buruk. Selain itu, metode ini sering gagal untuk menunjukkan heterogenitas biologi tumor, yang menyebabkan keterlambatan dalam deteksi resistensi pengobatan dan kesempatan untuk modifikasi terapeutik (Chikarmane, *et al*, 2015). Pedoman ESMO merekomendasikan untuk melakukan pencitraan dada,



t (US, CT atau MRI scan) dan pemindaian tulang dapat dipertimbangkan bersamaan dengan nodus aksila yang positif secara klinis, tumor besar (T3/4) atau dengan biologi agresif. Jika metode tersebut tidak meyakinkan, pencitraan ganda yang menggabungkan informasi fungsional dan

anatomis seperti 18F-FDG PET-CT disarankan (Cardoso, *et al*, 2019).

Royal College of Radiologists merekomendasikan pemeriksaan dengan CT dada perut dan panggul untuk pasien dengan tumor besar (T4) atau dengan beban kelenjar getah bening yang berat (penyakit N2) dengan atau tanpa scan tulang dan PET-CT untuk dugaan inflamasi payudara (Gradishar, *et al*, 2018).

Pedoman *North American National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) terbaru merekomendasikan scan tulang, CT/MRI perut (termasuk panggul jika bergejala), CT dada/PET-CT, pada pasien bergejala atau pada stadium I-IIIB dan abnormalitas tes fungsi hati, peningkatan serum alkali fosfatase, nyeri tulang lokal. PET-CT sering direkomendasikan jika temuan pencitraan konvensional mencurigakan atau tidak pasti. Scan tulang dapat dilewati jika PET-CT telah mendeteksi metastatik tulang. Permintaan pencitraan lainnya dapat dihasilkan dari diskusi tim multi-disiplin, misalnya pada pasien dengan karsinoma invasif triple negatif, atau kekambuhan ipsilateral di dalam payudara (Gradishar, *et al*, 2018).

Mengenai metastatik tulang, setiap modalitas pencitraan mengevaluasi berbagai aspek tumor, scan tulang memperkirakan remodeling tulang dan aktivitas osteoblas, CT menunjukkan kerusakan tulang dan/atau adanya sklerosis, MRI menilai seluleritas jaringan dan PET-CT menggunakan pelacak FDG mengevaluasi peningkatan metabolisme glikolitik. Pencitraan konvensional terbatas ketika mendeteksi metastatik tulang kecil. Scan tulang mungkin memiliki kinerja yang tidak memuaskan untuk lesi litik, metastatik dengan pergantian tulang yang rendah dan vaskularisasi yang rendah. CT biasanya menunjukkan lesi litik yang terkait dengan kerusakan tulang (Lecouvet, *et al*, 2014).

2.4.8 Stadium Klinis

Stadium penyakit kanker adalah suatu keadaan dari hasil penilaian dokter saat mendiagnosis suatu penyakit kanker yang diderita pasiennya, sudah sejauh manakah tingkat penyebaran kanker tersebut baik ke organ atau jaringan sekitar maupun penyebaran ketempat jauh. Stadium hanya dikenal pada tumor ganas atau kanker dan tidak ada pada tumor jinak. Untuk menentukan suatu stadium, harus dilakukan pemeriksaan klinis dan ditunjang dengan pemeriksaan penunjang lainnya yaitu histopatologi atau Patologi Anatomi, radiologi, USG, dan bila mungkin dengan CT Scan atau scintigrafi. Banyak sekali cara untuk menentukan stadium, namun yang paling banyak dianut saat ini adalah stadium berdasarkan klasifikasi sistem TNM yang direkomendasikan oleh *IUAC*



(International Union Against Cancer dari WHO atau World Health Organization)/ AJCC (American Joint Committee On Cancer) yang disponsori oleh American Cancer Society and American College of Surgeon (Compton et al., 2012).

TNM merupakan singkatan dari "T" yaitu *Tumor size* atau ukuran tumor, "N" yaitu Node atau kelenjar getah bening regional dan "M" yaitu metastasis atau penyebaran jauh. Ketiga faktor T, N, M dinilai baik secara klinis sebelum dilakukan operasi, juga sesudah operasi dan dilakukan pemeriksaan histopatologi (PA). Pada kanker payudara, penilaian TNM sebagai berikut (Compton et al., 2012):

T = ukuran tumor primer

Ukuran T secara klinis, radiologis dan mikroskopis adalah sama. Nilai T dalam cm, nilai paling kecil dibulatkan ke angka 0,1 cm.

- Tx : Tumor primer tidak dapat dinilai
- T0 : Tidak terdapat tumor primer
- Tis : Karsinoma in situ
- Tis (DCIS) : Ductal Carcinoma in situ
- Tis (LCIS) : Lobular Carcinoma in situ
- T1 : Tumor dengan ukuran diameter terbesarnya 2 cm atau kurang
- T1 mic : Adanya mikroinovasi ukuran 0,1 cm atau kurang
- T1b : Tumor dengan ukuran lebih dari 0,1 cm sampai 0,5 cm
- T1c : Tumor dengan ukuran lebih dari 0,5 cm sampai 1cm.
- T2 : Tumor dengan ukuran lebih dari 1 cm sampai 2 cm.
- T3 : Tumor dengan ukuran diameter terbesarnya lebih dari 2 cm sampai 5 cm.
- T4 : Tumor dengan ukuran diameter terbesar lebih dari 5cm
- T4a : Ukuran tumor berapapun dengan ekstensi langsung ke dinding dada atau kulit. *Yang termasuk Dinding dada adalah iga, otot interkostalis, dan serratus anterior tapi tidak termasuk otot pektoralis*
- T4b : Ekstensi ke dinding dada (tidak termasuk otot pektoralis).
- T4c : Edema (termasuk *peau d'orange*), ulserasi, nodul satelit pada kulit yang terbatas pada 1 payudara.
- T4d : Infiltrasi baik pada dinding dada maupun kulit



: Metastase Karsinomatosa

N = Kelenjar getah bening regional

Klinis :

- Nx : Kgb regional tidak bisa dinilai (telah diangkat sebelumnya).
- N0 : Tidak terdapat metastasis kgb.
- N1 : Metastasis ke kgb aksila ipsilateral yang mobile.
- N2 : Metastasis ke kgb aksila ipsilateral terfiksir, berkonglomerasi, atau adanya pembesaran kgb mamaria interna ipsilateral tanpa adanya metastasis ke kgb aksila.
- N2a : Metastasis pada kgb aksila terfiksir atau berkonglomerasi atau melekat ke struktur lain.
- N2b : Metastasis hanya pada kgb mamaria interna ipsilateral secara klinis dan tidak terdapat metastasis pada kgb aksila.
- N2c : Metastasis pada kgb infraklavikular ipsilateral dengan atau tanpa metastasis kgb aksila atau klinis terdapat metastasis pada kgb mamaria interna dan metastasis pada kgb aksila; atau metastasis pada kgb supraklavikula ipsilateral dengan atau tanpa metastasis pada kgb aksila / mamaria interna.
- N3 : Metastasis ke kgb infraklavikular ipsilateral.
- N3a : Metastasis ke kgb mamaria interna dan kgb aksila.
- N3b : Metastasis ke kgb mamaria interna dan kgb aksila.
- N3c : Metastasis ke kgb supraklavikula.

M : metastasis jauh.

- Mx : Metastasis jauh belum dapat dinilai.
- M0 : Tidak terdapat metastasis jauh.
- M1 : Terdapat metastasis jauh.

Setelah masing-masing faktor T, N, M didapatkan, ketiga faktor tersebut kemudian digabung dan didapatkan stadium kanker sebagai berikut (Compton *et al.*, 2012):

Group Stadium :

Stadium 0	: Tis	N0	M0
Stadium I	: T1	N0	M0
Stadium II A	: T0	N1	M0



	: T1	N1	M0
Stadium IIB	: T2	N0	M0
	: 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	: Tiap T	N3	M0
Stadium IV	: Tiap T	Tiap N	M1

2.4.9 Penatalaksanaan

Secara umum, terapi untuk kanker payudara dibagi berdasarkan sifatnya, yaitu:

0. Neoadjuvant = terapi yang diberikan sebelum terapi utama
1. Primer / Utama
2. Adjuvant = terapi yang diberikan setelah terapi utama

Berdasarkan tujuan, yaitu :

1. Kuratif / Penyembuhan
2. Paliatif / Meringankan

Berdasarkan area target, yaitu :

1. Locoregional = Operasi dan Radioterapi
2. Sistemik = Kemoterapi, Terapi hormonal dan Terapi target (Ardiansyah dan Azril, 2019)

Tujuan pengobatan metastatic adalah untuk memperpanjang kelangsungan hidup, gejala paliatif, dan menunda perkembangan penyakit. (Al-Mahmood, et al, 2018). Perawatan pasien kanker payudara metastatik bervariasi dengan faktor-faktor tertentu seperti risiko toksisitas, preferensi pasien,

imor, karakterisasi tumor itu sendiri seperti status HER2 dan status hormon, usia, riwayat terapi sebelumnya, komorbiditas, derajat gejala imor, dan situs metastatik. Faktanya, pengobatan metastatik kanker



payudara dapat dibagi menjadi tiga kategori, seperti pembedahan, kemoterapi, dan terapi hormonal (Shaughnessy, et al, 2015). Kombinasi dua atau lebih regimen terapi dapat meningkatkan kualitas hidup dan mengurangi efek samping yang terkait dengan penggunaan pengobatan tunggal.

Pembedahan dapat dilakukan sebelum terapi hormonal atau kemoterapi atau mengikuti terapi induksi. Ini adalah salah satu perawatan umum penyakit kanker payudara metastatik terutama pada diseksi nodal untuk kasus kelenjar getah bening lokoregional dan sentinel. Penggunaan pembedahan dapat bervariasi sesuai dengan situasi klinis dan karakteristik pasien. Oleh karena itu, dapat digunakan sebagai pengobatan tunggal atau dalam kombinasi dengan kemoterapi atau terapi hormonal untuk meningkatkan efisiensi pengobatan (Thomas, et al, 2016). Selain itu, pembedahan dapat meningkatkan kelangsungan hidup secara keseluruhan dan mengurangi kematian akibat kanker payudara dengan mencegah komplikasi yang berpotensi melumpuhkan (kompresi meduler, fraktur patologis), reseksi metastatik (paru, ovarium, hati), memberikan pengobatan simptomatik (infiltrasi dinding dada, kekambuhan lokal, nyeri tulang) (Thomas, et al, 2016, Badwe, et al, 2016)

Secara historis, wanita yang didiagnosis dengan kanker payudara metastatik tidak dirawat melalui pembedahan dan hanya menerima terapi sistemik. Intervensi terdiri dari operasi pengangkatan tumor payudara, baik secara konservatif (lumpektomi) atau operasi radikal (mastektomi). Perawatan bedah dilengkapi dengan evaluasi penyakit aksilla melalui teknik kelenjar getah bening sentinel atau limfadenektomi. Radioterapi toraks dapat menjadi bagian dari perawatan locoregional (Tosello, et al, 2018). Pasien kanker payudara metastatik dengan HR-positif, pilihan terapinya adalah terapi endokrin. Adapun kemoterapi diindikasikan pada: (a) pasien dengan kanker payudara metastatik HR-positif/HER2-negatif tidak cocok untuk intervensi endokrin saja karena resistensi (berulang) terhadap intervensi endokrin atau perkembangan penyakit yang cepat, serta (b) pasien kanker payudara metastatik dengan triple negative karena sampai saat ini belum ada target relevan yang cocok selain kemoterapi (Liedtke, et al, 2016).



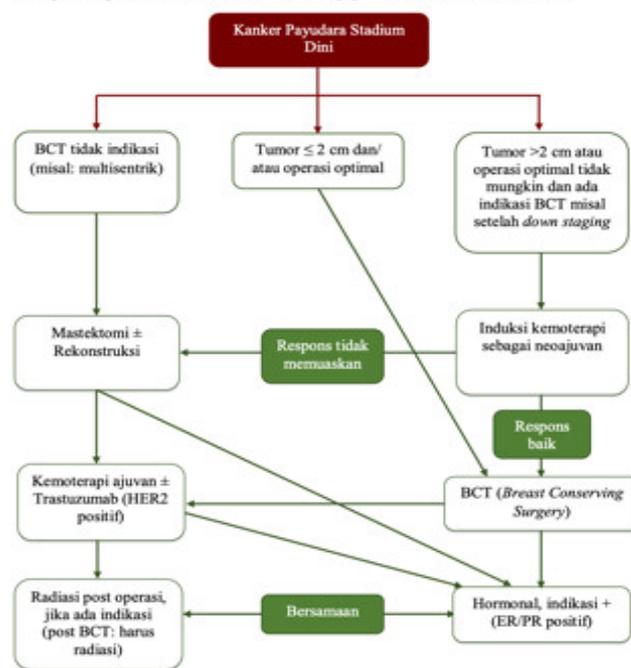
Dalam kasus dengan indikasi kemoterapi, monokemoterapi biasanya n. Polikemoterapi dibandingkan dengan monokemoterapi dapat atkan tingkat respons dan bahkan memperpanjang kelangsungan hidup, neningkatkan biaya terkait tingkat toksisitas terkait pengobatan. Oleh

karena itu, kemoterapi kombinasi harus dibatasi pada pasien dengan gejala yang parah dan kemungkinan remisi tinggi. Dalam kasus yang jarang terjadi tersebut, kombinasi taxanes dengan anthracyclines atau antimetabolit merupakan rejimen yang sesuai (Liedtke, et al, 2016).

Terapi paliatif berfokus pada penatalaksanaan pasien dengan penyakit metastasis, di mana pengendalian gejala menjadi prioritas. Saat ini, definisi terapi paliatif telah diperluas dengan memasukkan ketentuan terapi suportif yang harus segera diperkenalkan setelah diagnosis kanker payudara untuk menangani pengobatan simptomatik, termasuk manajemen nyeri, serta dukungan psikososial dan spiritual (Mutebi, et al, 2020).

2.4.9.1 Tatalaksana Kanker Payudara Noninvasif (Stadium Dini)

Adanya perkembangan yang cukup besar terjadi dalam perawatan pasien kanker payudara stadium dini. Pendekatan operasi BCT telah berkembang cukup pesat terutama di Negara Eropa.



Gambar. 3 Alur tata laksana kanker payudara stadium dini (Cardoso et al., 2018)

1. Modalitas Tata laksana Kanker Payudara Noninvasif
 - 1) Operasi



dari 30 tahun yang lalu. Saat ini, di Eropa Barat, 60-80% dari kanker yang baru didiagnosis setuju dengan BCT (eksisi lokal luas) dan disertai terapi radiasi (RT). Mastektomi, direkomendasikan pada pasien kanker payudara multisentrik, atau ukuran tumor relatif besar pada pasien dengan ukuran payudara yang kecil, atau margin operasi tidak terpenuhi, atau ada kontra-indikasi radiasi, atau pilihan pasien (Senkus et al., 2015).

2) Lobular Carcinoma In Situ (LCIS) stadium 0 (Tis, N0, M0):

- Dilakukan observasi saja
- Untuk mengurangi risiko terjadinya karsinoma invasif, dapat disarankan menggunakan hormonal terapi (tamoxifen) bagi penderita yang mempunyai ekspresi ER positif atau pada keadaan khusus dapat dilakukan pilihan mastektomi bilateral ± rekonstruksi.
- Untuk follow up: pemeriksaan fisik setiap 6-12 bulan, mamografi dilakukan setiap 12 bulan kecuali telah dilakukan bilateral mastektomi.

3) Ductal Carcinoma In Situ (DCIS) stadium 0 (Tis, N0, M0):

- Lumpectomy (BCT) tanpa "lymph node dissection" + RT (radioterapi) atau mastektomi tanpa lymph node dissection ± rekonstruksi tanpa radioterapi.
- Syarat BCT: Radiologi tersedia dengan persyaratan yang baik, dilakukan mastektomi, bila multisentrik, atau ukuran tumor relatif besar pada pasien dengan ukuran payudara yang kecil, atau margin operasi tidak terpenuhi serta jarak fokal penyakit meluas 2 kuadran atau lebih.
- Post operasi: dipertimbangkan diberikan ajuvan tamoxifen selama 5-10 tahun untuk pasien dengan BCT ("breast-conserving-therapy" atau lumpectomy) dan RT khususnya ER-positif.
- Follow up: pemeriksaan fisik setiap 6 bulan selama 5 tahun, kemudian setiap tahun :
 - mamografi setiap 12 bulan tidak tergantung umur
 - BCT: Excision margin lebih dari 1 cm, bila RT tidak ada, tidak jadi



masalah jika disertai dengan dilakukannya "monitor/follow up" sama seperti mastektomi

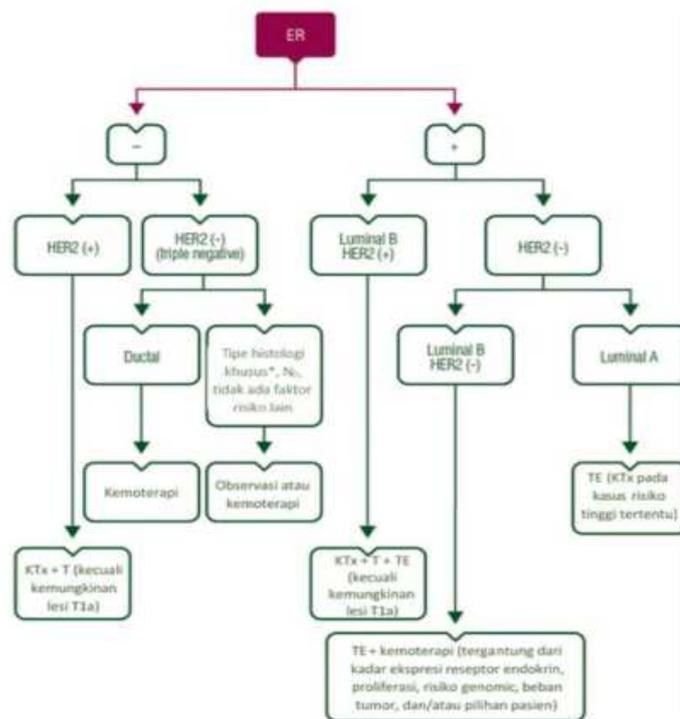
2. Modalitas Pengelolaan Kanker Payudara Invasif

Stadium IA, IB, IIA, atau IIB :

- Operasi BCT atau beberapa cara pembedahan lain seperti MRM (Modified Radical Mastectomy) sebagai terapi utama.
- Terapi tambahan atau ajuvan kemoterapi atau terapi hormonal akan diberikan sesuai dengan hasil histopatologi dan imunohistokimia (ER/PR/HER2) dari pasien (lihat bab terapi sistemik).
- Kemoterapi ajuvan seharusnya diberikan berdasarkan prediksi sensitivitas tipe terapi, keuntungan, dan faktor risiko relaps (usia biologi, status umum, komorbid, indikasi/pilihan pasien). Kemoterapi sebaiknya diberikan dalam waktu 2-6 minggu post operasi, dan bila lebih dari 12 minggu, tidak akan memberikan efikasi.
- Bila didapatkan infiltrasi kelenjar aksila ≥ 4 , perlu ditambahkan radiasi.
- Semua pasien kanker payudara subtipe luminal A hanya memerlukan hormonalterapi/endokrin terapi (ET), kecuali yang memiliki risiko relaps yang tinggi seperti keterlibatan nodal aksila atau derajat keganasan tinggi ("grade III"), akan memerlukan kemoterapi ajuvant (LoE:IA).
- Sedangkan pasien kanker payudara luminal B tetapi tidak mengekspresikan HER2, pemberian ET pada sebagian kasus merupakan suatu populasi yang perlu pertimbangan mengenai indikasi pemberian kemoterapi (LoE:IC). Indikasi untuk kemoterapi dalam subtipe ini juga tergantung pada risiko individu relaps dengan mempertimbangkan faktor-faktor agresivitas seperti derajat keganasan (grade), infiltrasi kelenjar aksila, ekspresi Ki67, besar tumor, dan invasi vaskuler.
- Pasien luminal B disertai ekspresi HER2 positif, diberikan ET + kemoterapi + anti HER2 (Trastuzumab)
- Pasien HER2 positif (nonluminal), diberikan kemoterapi dan anti HER2 (Trastuzumab).
- Pasien triple negative (ER/PR/HER2 negatif), diberikan kemoterapi.



Untuk radiasi ajuvan direkomendasi untuk kasus pasien BCT (indikasi harus), pasien invasif dengan infiltrasi kelenjar aksila (kelenjar aksila ≥ 4) atau pada kasus yang sebelumnya diberikan kemoterapi neoajuvan untuk “down staging” radiasi juga direkomendasikan bila ada infiltrasi kelenjar aksila berapapun jumlahnya. Jika kelenjar aksila sudah dilakukan reseksi, sebaiknya radiasi tidak ditujukan pada daerah aksila kecuali ada residu (Gnant et al., 2017; Balic et al., 2019).



Gambar. 4 Pilihan Tata laksana sistematis Non-Adjuvan berdasarkan ekspresi biomarker dan fenotip intrinsic. (ER, oestrogen receptor; HER2, human epidermal growth factor 2 receptor; KTx, kemoterapi; TE, terapi endokrin; T, Trastuzumab) (Cardoso et al., 2018)

2.4.9.2 Strategi Penanganan Kanker Payudara Stadium Lanjut-Lokal

Terapi sistemik harus segera dimulai sebagai pendekatan pertama dan sangat bergantung pada karakteristik pasien serta tumornya. Berikut alur tatalaksana kanker payudara stadium lanjut-lokal.

1. Modalitas Pengelolaan Kanker Payudara Stadium Lanjut-Lokal :

Pendekatan terapi multidisiplin sangat disarankan pada sebagian besar kasus pasien kanker payudara stadium ini. Terapi sistemik harus segera dimulai sebagai pendekatan pertama, dan sangat bergantung pada karakteristik pasien serta tumornya.



Operasi BCT masih mungkin dilakukan untuk pasien “non inflammatory” setelah respons terhadap pemberian kemoterapi neoajuvan, sedangkan pasien “inflammatory” dilakukan mastektomi seperti “MRM (Modified Radical Mastectomy atau Radical Mastectomy)” sebagai terapi utama.

Pada kasus yang tidak respons terhadap kemoterapi neoajuvan, kemoterapi atau radioterapi diteruskan. Selanjutnya, dilakukan penilaian kembali jika memungkinkan untuk operasi, maka dilakukan mastektomi (MRM). Terapi tambahan atau ajuvan kemoterapi atau terapi hormonal akan diberikan sesuai dengan hasil histopatologi dan imunohistokimia (ER/PR/HER2) dari pasien (lihat bab terapi sistemik).

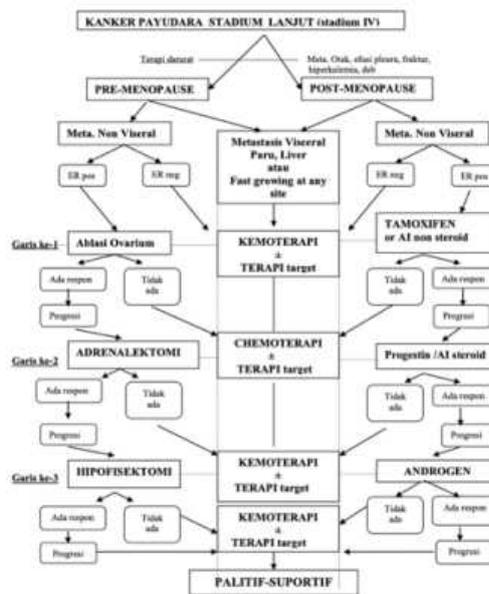
Pada radiasi adjuvan umumnya direkomendasi untuk semua kasus pasien yang sebelumnya belum pernah mendapatkan radiasi (apalagi untuk BCT indikasi mutlak). Jika kelenjar aksila sudah dilakukan reseksi, sebaiknya radiasi tidak ditujukan pada daerah aksila kecuali ada residu (Gnant et al., 2017).

2.4.9.3 Strategi Penanganan Kanker Payudara Metastasis

1. Modalitas Pengelolaan Kanker Payudara Stadium Lanjut (Stadium IV)

Prinsipnya, tujuan terapi pada pasien kanker payudara stadium metastasis hanya bersifat paliatif yaitu dengan meningkatkan kualitas hidup. Bedah paliatif (mastektomi masih dapat atau mungkin dilakukan untuk stadium IV), terutama pada kasus dengan perdarahan luka payudara dengan kegawatan. Sebagai modalitas utama yaitu kemoterapi, hormonal, dan radiasi paliatif (lihat bahasan kemoterapi paliatif, hormonal).





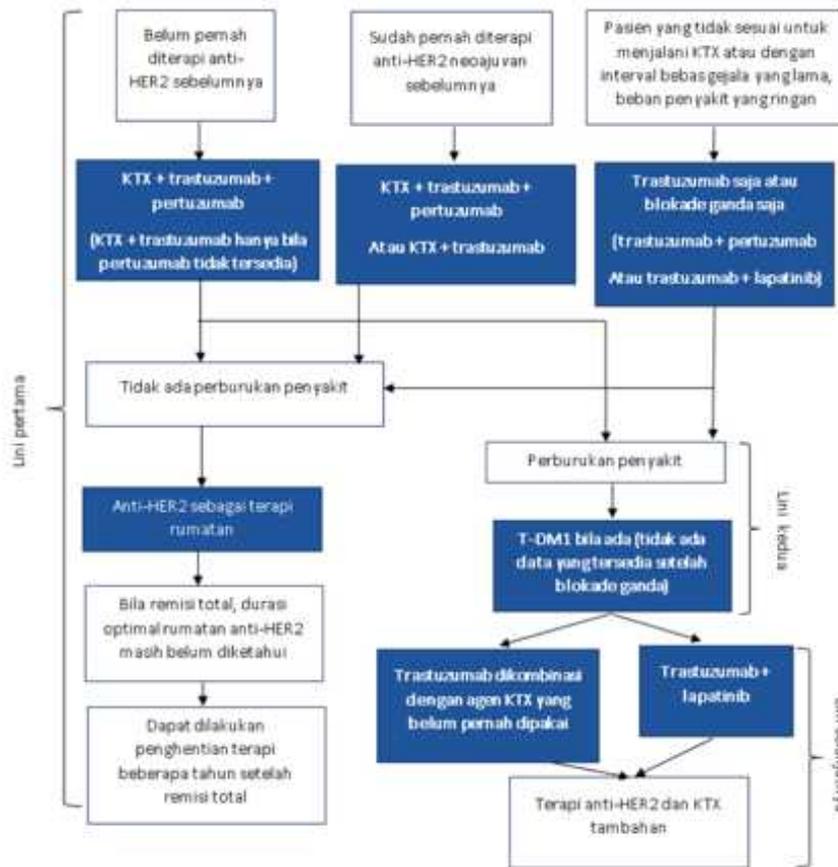
Gambar. 5 Alur tata laksana kanker payudara stadium metastasis (Buzdar *et al.*, 2001)

Peningkatan kualitas juga diperlukan untuk kasus-kasus metastasis vertebra disertai plegi/parese ekstremitas atau adanya sesak nafas yang disebabkan adanya efusi pleural masif. Bifosfonat direkomendasikan pada pasien yang mengalami metastasis tulang (tim multidisiplin).

2. Terapi Pasien Kanker Payudara Stadium Lanjut ER-Negatif/HER2 Positif

Pada prinsipnya, terapi pasien kanker payudara stadium lanjut dengan ER negatif dan HER2 positif bergantung pada status pasien sudah pernah mendapat terapi anti- HER2 atau belum. Terapi yang dapat diberikan trastuzumab ± pertuzumab + kemoterapi, sampai PD atau toksik (+) baru dihentikan atau diganti dengan trastuzumab ± pertuzumab + kemoterapi lain, seperti pada alur tata laksana berikut ini (Gambar 6) (Cardoso *et al.*, 2018).



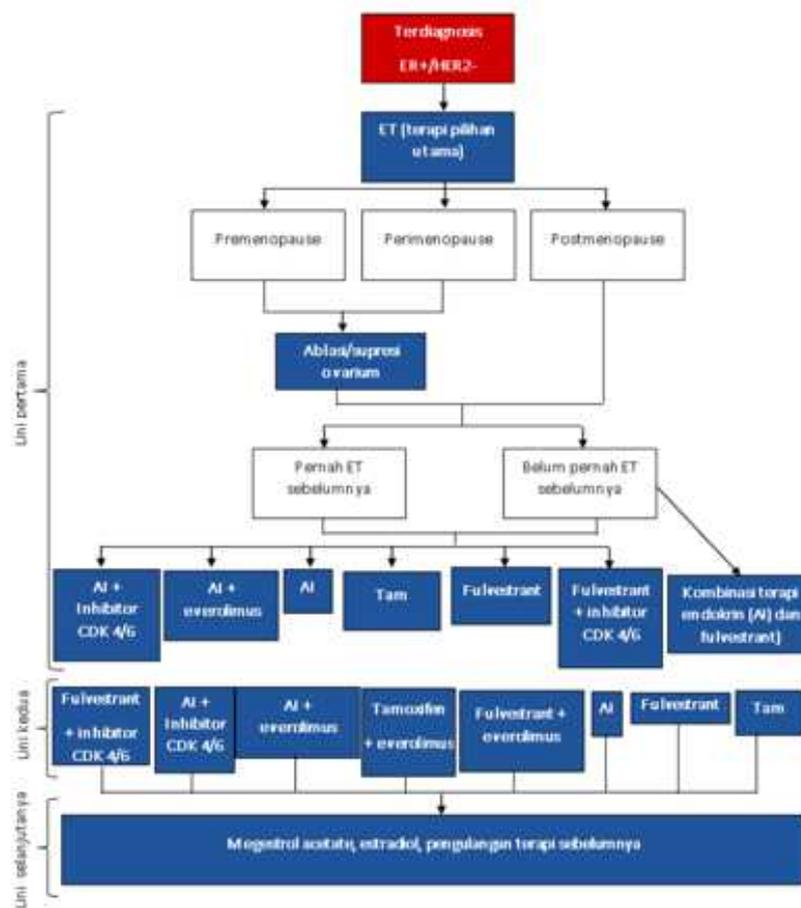


Gambar. 6 Alur tata laksana kanker payudara stadium lanjut dengan ER-negatif/HER2-positif (Cardoso *et al.*, 2018)

3. Terapi Pasien Kanker Payudara Stadium Lanjut ER-Positif/HER2 Negatif

Pada pasien kanker payudara stadium lanjut dengan HR-positif, terapi endokrin merupakan pilihan utama walaupun didapatkan adanya penyakit viseral. Namun, terapi endokrin tidak dapat digunakan pada kondisi krisis viseral atau adanya bukti telah gagal terhadap terapi endokrin. Berikut alur tata laksana pasien dengan ER-positif. HER2-negatif (Gambar 7) (Cardoso *et al.*, 2018).





Gambar. 7 Alur tata laksana pasien kanker payudara stadium lanjut dengan ER-positif/HER2 Negatif (Cardoso *et al.*, 2018)

4. Terapi Pasien Kanker Payudara Stadium Lanjut ER-Positif/HER2 Positif

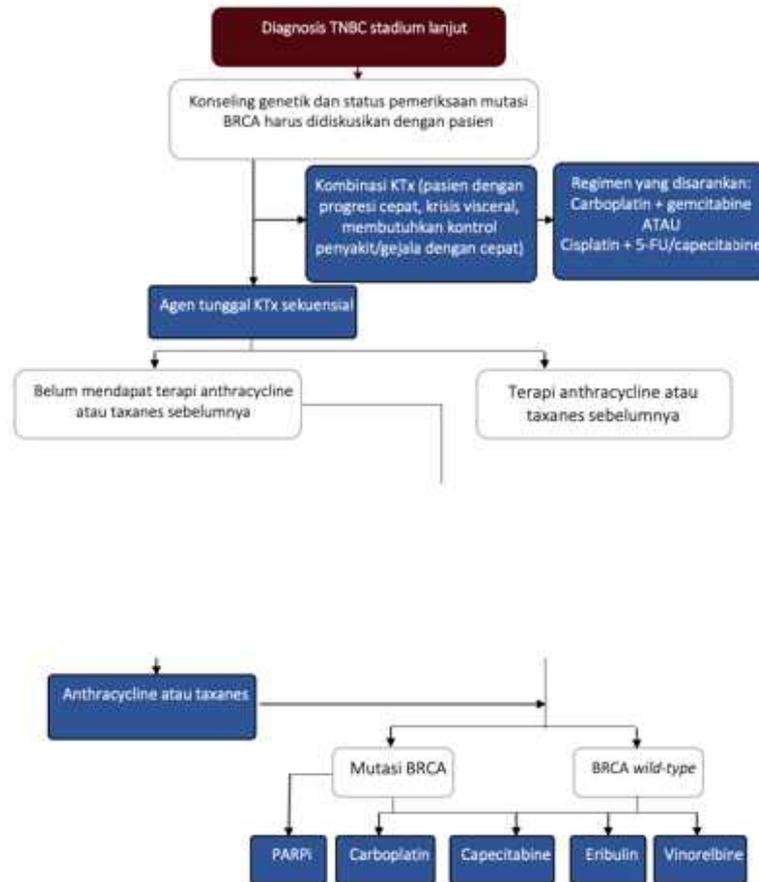
Pada pasien kanker payudara stadium lanjut dengan HER2-positif, perlu diberikan terapi anti-HER2 sebagai lini pertama, kecuali pada pasien yang memiliki kontraindikasi. Pasien yang menjalani terapi anti-HER2 dikombinasikan dengan agen sitotoksik atau endokrin harus ditawarkan terapi anti-HER2 tambahan pada perawatan selanjutnya, kecuali jika ada kontraindikasi, karena bermanfaat untuk melanjutkan penekanan jalur HER2 (Cardoso *et al.*, 2018).

5. Terapi Pasien “TNBC” Stadium Lanjut

Dalam beberapa tahun terakhir, terdapat beberapa kemajuan dalam manajemen kanker payudara stadium lanjut triple negatif (TNBC). Kemoterapi masih menjadi pilihan utama terapi sistemik pada TNBC tanpa mutasi BRCA, namun tidak ada rekomendasi spesifik



mengenai tipe agen, kecuali pada senyawa platinum. Penggolongan beberapa subtipe kanker payudara ini memungkinkan perkembangan terapi spesifik untuk masing-masing kelompok (Gambar 8) (Cardoso et al., 2018).



Gambar. 8 Alur tata laksana TNBC stadium lanjut (Cardoso *et al.*, 2018)

2.4.9.4 Strategi-Modalitas Pengelolaan Kanker Payudara Relaps

1. Penanganan kanker payudara relaps local

- Apabila terapi pertama dengan mastektomi, maka dilakukan operasi lokal (jika mungkin), ditambah radiasi, dan dilanjutkan terapi sistemik kemoterapi ± hormonal.
- Apabila terapi pertama dengan lumpektomi (BCT) + radiasi, maka dilakukan mastektomi, dan dilanjutkan terapi sistemik kemoterapi ± hormonal.

2. Kasus relaps/metastasis sistemik

- ER/PR positif atau metastasis tulang: Apabila "1st line hormonal



(HR)” sudah diberikan kurang satu tahun, maka dapat diberikan ”2nd line HR” sampai timbul ”progressive disease (PD)” atau apabila ada gejala toksik (efek samping), baru dihentikan dan digantikan dengan kemoterapi.

- ER/PR positif dan metastasis visceral atau simptomatik : Apabila HR belum pernah atau lebih 1 tahun tidak minum HR :
 - Pasien post-menopause, diberikan ”Aromatase Inhibitor (AI)” atau anti- estrogen (tamoxifen), dan dilanjutkan sampai PD. Apabila ada gejala toksik, obat baru dihentikan dan digantikan dengan regimen AI yang lain atau kemoterapi.
 - Pasien pre-menopause, dilakukan ablasi ovarial (ovarektomi) atau supresi ovarial (Zoladex) kombinasi dengan regimen AI, dandilanjutkan sampai terjadi PD, hormonal lain baru diberikan Fulvestrant (bila memungkinkan),dan apabila terjadi PD kembali,digantikandengan kemoterapi.
- ER/PR negatif, metastasis tulang maupun organ visceral:
 - HER2 positif: Trastuzumab ± Pertuzumab + kemoterapi, sampai PD atau toksik (+) baru dihentikan atau diganti dengan Trastuzumab ± Pertuzumab + kemoterapi lain.
 - HER-2 negatif: diberikan kemoterapi saja, dan apabila terdapat respons terhadap kemoterapi maka dilanjutkan sampai ada tanda PD atau tokisk (+) atau tidak akan diberikan kemoterapi bila status performan lebih dari 2.

3. Bifosfonat direkomendasikan pada pasien yang mengalami metastasis tulang

Agen pengubah tulang (bifosfonat,denosumab) harus secara rutin digunakan dalam kombinasi dengan sistemik lainnya (kemoterapi ± hormonal) (LoE, I A). Asam zoledronic tiga bulanan tampaknya tidak kalah efikasinya dibanding dengan standar bulanan (LoE, IB). Pasien yang mengalami metastasis tulang wajib diberikan suplemen kalsium dan vitamin D3, kecuali ada kontraindikasi.

2.4.10 Terapi sistemik Kanker Payudara



Secara umum, tujuan pemberian terapi sistemik pada kanker payudara untuk mengurangi atau iradikasi sel kanker. Terapi ini dapat berikan sebagai terapi tambahan (adjuvan) untuk pasien stadium dini,

atau sebagai terapi neoadjuvan (praoperasi) untuk pasien stadium lokoregional, atau sebagai terapi utama-paliatif untuk pasien stadium lanjut (metastasis) yang dapat berbentuk kemoterapi-sitotoksik, dan/atau terapi target, dan/atau terapi hormonal (endokrin).

Pilihan terapi tergantung dari faktor reseptor hormon, status HER2, dan terapi sebelumnya serta efek sampingnya, respons rate, DFI, tumor burden (jumlah dan tempat metastasis), biological multigen, usia, status performans (PS), comorbid (termasuk disfungsi organ), status menopause (untuk terapi hormon), kebutuhan kecepatan mengatasi gejala yang merusak secara cepat, sosial-ekonomi dan psikologi, keberadaan obat atau sarana di tempat tinggalnya, serta pilihan/kenyamanan pasien. Usia tidak memengaruhi penundaan terapi yang efektif, hanya memengaruhi intensitas terapi (LoE, IE).

2.5 Kemoterapi

2.5.1 Prinsip Kemoterapi pada Kanker Payudara

Kemoterapi dapat digunakan sebagai terapi utama pada kanker payudara stadium lanjut (stadium IV), dan sebagai terapi neoadjuvan pada stadium III. Hal ini dimaksudkan untuk meningkatkan operabilitas (*“down staging”*), dapat menentukan sensitivitas terhadap kemoterapi yang telah diberikan secara *in vivo* pada pasien, dapat juga untuk mengurangi kemungkinan kekambuhan. Pada stadium dini (stadium I dan II), kemoterapi digunakan sebagai terapi tambahan (adjuvan) untuk memperbaiki bebas penyakit (PFS) dan survival.

2.5.1.1 Kemoterapi Ajuvan pada Stadium I dan II

- Penderita yang menunjukkan node limfe aksila positif atau yang menunjukkan node limfe aksila negatif tetapi mempunyai risiko tinggi residif (Tabel 1.3), perlu diberikan kemoterapi adjuvan yang dimulai dalam 2-6 minggu setelah operasi (Senkus E et al., 2015).
- pT2 atau pT3 dan pN0 atau pN1 mi (metastasis KGB aksila < 2mm)
 - Jika jenis histologi tubular dan koloid:
 - 1) < 1 cm : Tidak dilakukan terapi adjuvan
 - 2) 1 – 2,9 cm : Dipertimbangkan terapi adjuvan
 - 3) \geq 3 cm : Terapi adjuvan
 - Jika jenis histologi ductal, NOS, lobular; mixed; metaplastic
 - 1) ER dan/atau PR positif :



- a) Jika tumor berukuran $< 0,5$ cm atau mikroinvasif atau $0,5-1$ cm, diferensiasi baik, dan tidak terdapat gambaran yang buruk, maka :
 - Apabila pN0 : Tidak dilakukan terapi adjuvant
 - Apabila pN1mi : Dipertimbangkan Tamoxifen Adjuvant
 - b) Tumor berukuran $0,6-1$ cm, deferensiasi sedang- buruk atau terdapat gambaran yang buruk, diberikan tamoxifen ajuvan dan kemoterapi ajuvan
 - c) Tumor berukuran >1 cm diberikan tamoxifen dan kemoterapi adjuvan
- 2) ER dan PR negative :
- a) Tumor berukuran $< 0,5$ cm atau mikroinvasif, maka :
 - Apabila pN0 : Tidak dilakukan terapi adjuvant
 - Apabila pN1 : Dipertimbangkan kemoterapi
 - b) Tumor berukuran $0,6 - 1$ cm dipertimbangkan kemoterapi
 - c) Tumor berukuran >1 cm dipertimbangkan kemoterapi
- 3) KGB positif (1 atau lebih metastasis >2 mm atau satu atau lebih KGB aksila ipsilateral) :
- a) Jika ER positif dan/atau PR positif, diberikan tamoxifen ajuvan selama 5 tahun dan kemoterapi ajuvan
 - b) Jika ER dan PR negative : diberikan kemoterapi ajuvan
 - Regimen yang dipilih tergantung dari respons rate, "Disease Free Interval (DFI)", perilaku sel kanker (misal ekspresi HER2 , ekspresi p53), dan juga penting ataukah regimen tersebut dapat atau tidak dapat dibeli oleh penderita. Pilihan yang dianjurkan:
- Non-Trastuzumab:
 - 1) CMF (Cyclophosphamide, Methotrexate, 5 Fluorouracil) 6 siklus
 - 2) FAC/CAF (Cyclophosphamide, Adriamycin, 5 Fluorouracil) 6 siklus
 - 3) AC (Adriamycin, Cyclophosphamide) 4 siklus
 - 4) TAC (Taxan, Adriamycin, Cyclophospamide) atau AC 4X \rightarrow T 4X atau T weekly 12X



A →T→C Pilihan untuk triple negatif

- Kombinasi Trastuzumab
 - 1) AC 4X → TH 4X → H sampai satu tahun
 - 2) TCH (taxan, carboplatin, herceptin/trastuzumab)
 - 3) TH 6X → H sampai satu tahun
 - Pada penderita dengan subtipe Luminal A (ER+ dan PgR+, HER2-negatif, Ki-67 ≤ 14%): kurang responsif pada kemoterapi tetapi sangat sensitif terhadap terapi hormonal (Senkus et al., 2015).
 - Pada penderita dengan subtipe Luminal B (ER+ dan PgR-, Ki-67 >14%, dan/atau tanpa HER2-positif): regimen kemoterapi lebih memilih golongan antrasiklin atau taxan daripada CMF (Senkus et al., 2015)
 - Pada penderita dengan subtipe HER2 positif: regimen kemoterapi lebih dianjurkan dari golongan antrasiklin dan/atau taxan, tetapi sebaiknya dikombinasi dengan Trastuzumab (diberikan selama satu tahun)
 - Pada penderita dengan subtipe basal like (triple negative): regimen yang disarankan adalah antrasiklin dan taxan. Dianjurkan kombinasi dengan siklofosamid (TAC). Dose dense serta antiangiogenesis tidak dianjurkan (Senkus et al., 2015)
 - Pada penderita dengan status reseptor estrogen/progesteron positif, dapat digunakan kombinasi dengan hormonal terapi (Tabel 1.4), dan bila status estrogen unknown juga dapat ditambahkan hormonal terapi (Haskell and Casciato, 2000)
 - Pasien yang diberikan kemoterapi + hormonal terapi, sebaiknya hormonal terapi (tamoxifen) tidak diberikan bersama-sama saat kemoterapi diberikan, yang direkomendasikan yaitu setelah siklus kemoterapi selesai.
 - Penambahan taxan (paclitaxel atau docetaxel) pada regimen antrasiklin dapat menambahkan perbaikan hasil. Taxan diberikan bila ejection fraction >60%.
 -



Tabel 1. Rekomendasi terapi kanker payudara stadium dini berdasarkan subtype

Subtype	Rekomendasi terapi	Keterangan
Luminal A-like	ET saja pada sebagian besar kasus	Dipertimbangkan kemoterapi jika :
Luminal B-like (HER2 Negatif)	ET + KTx untuk sebagian besar kasus	Risiko tinggi (KGB 4 atau lebih, T3 atau lebih, grade 3)
Luminal B-like (HER2 Positif)	KTx + Anti-HER2 + ET untuk semua kasus	Jika ada kontraindikasi KTx, dipertimbangkan ET + Anti HER-2
HER2 Positif (Nonluminal)	KTx + Anti-HER2	
Triple Negatif (Duktal)	KTx + Anti-HER2	

(Sumber : Senkus *et al.*, 2015)

Tabel 2 Kategori risiko pasien kanker payudara Node-Aksila Negatif

	Risiko rendah (mempunyai semua faktor)	Risiko Intermediate (mempunyai 2 faktor)	Risiko Tinggi (mempunyai paling sedikit 1 faktor)
Ukuran tumor	< 1 cm	1 – 2 cm	> 2 cm
ER / PR status	+	+	-
Tumor grade	Grade 1	Grade 1 – 2	Grade 2 – 3
Usia	> 35 Th	> 35 Th	< 35 Th
HER-2 status	-	-	+
PNV invasi	-	-	+

(sumber: Gradishar *et al.*, 2017; Granat *et al.*, 2017)

Tabel 3 Kombinasi Kemoterapi dan Hormonal terapi

Golongan penderita	Nodus Axilla Negatif			Nodus Axilla Positif
	Risiko Rendah	Risiko Sedang	Risiko Tinggi	
Pre-Menopause, ER+	OX Tam*	Tam Ovarektomi* Chemoterapy* GnRH analog*	Chemo + Tam* Ovarektomi* GnRH analog*	Chemo (+Tam*) Ovarek (+Tam*) GnRH analog* Chemoterapy (GnRH anal + Tam*)
Pre-Menopause ER –	NA	NA	Chemoterapy	Chemoterapy
Post Menopause ER +	OX Tam*	Tam	Tam + Chemo	Tam + Chemo
Post Menopause ER –	NA	NA	Chemo + Tam*	Chemo + Tam*
Lanjut	Ox Tam*	Tam	Tam : Jika ER – Chemo + Tam*	Tam : Jika ER – Chemo +Tam*



(sumber : *Gnant et al., 2007*)

Keterangan :

*	= Pengobatan sedang dicoba dalam penelitian acak
Bold	= Pengobatan secara rutin telah diterima atau untuk data dasar penelitian
ER	acak
GnRH	= Estrogen Receptor
NA	= Gonadotrophin Releasing Hormone
0	= Not Applicable
Ox Tam*	= Tidak diberi
PNV	= Tidak diberi versus, diberi Tamoxifen = Peri Neural Vascular

1. Kemoterapi Nonajuvan

Peranan kemoterapi neoajuvan pada kanker payudara operable (IIA, IIB, IIIA) telah banyak diteliti. Beberapa keuntungannya, yaitu seperti dapat menentukan sensitivitas terhadap kemoterapi yang telah diberikan secara *invivo*, sehingga dapat mengurangi kemungkinan obat tidak efektif atau resistensi obat. Disamping itu, dapat memperbaiki hasil kosmetik operasi ("*down staging*"). Jika dilakukan tindakan mempertahankan payudara, dilakukan core biopsy payudara terlebih dahulu, tetapi apabila KGB aksila positif (klinis) dapat dilakukan FNA saja, atau prosedur KGB sentinal apabila KGB aksila negatif.

Sebagian besar kasus kanker payudara yang datang berobat di negara kita adalah pasien stadium IIIA, IIIB, dan IIIC yang masih operable maupun inoperable, atau stadium lanjut. Untuk kasus stadium III yang masih dapat diprediksi untuk operable, lebih dianjurkan diberikan kemoterapi neoajuvan dahulu untuk tujuan "*down staging*".

Kemoterapi neoajuvan dilakukan antara 2-4 siklus sebelum operasi. Pada kasus estrogen positif, dapat dikombinasikan langsung dengan hormonal terapi tetapi selain dengan tamoxifen (Green and Hortobagyi, 2001), sedangkan pemberian Trastuzumab sebagai regimen kombinasi neoajuvan masih kontroversi.

Jika post-kemoterapi didapatkan respons klinis positif (PR/CR), aka dilakukan operasi dan dilanjutkan kemoterapi ajuvan 4-6 siklus regimen yang dipilih akan disesuaikan dengan respons patologi yang terjadi) dan radiasi ajuvan (jadwalnya tidak boleh lebih dari 16 minggu dari



jadwal operasi). Sedangkan apabila secara klinis tidak merespons bahkan progresif, kemoterapi dilanjutkan ditambah dengan radiasi (pada siklus demi siklus tetap dievaluasi responnya). Apabila menunjukkan progresifitas menyebar ke organ atau tulang, diputuskan pendekatan terapi secara paliatif.

Pilihan regimen yang dianjurkan sebagai kemoterapi neoajuvan dapat dipilih seperti regimen ajuvan non-trastuzumab, tetapi regimen CMF juga tidak dianjurkan untuk neoajuvan.

2.5.1.2 Kemoterapi untuk Kanker Payudara Metastasis

Walaupun keuntungan dari pemberian kemoterapi ajuvan sangat bermakna pada penderita kanker payudara stadium dini atau lokal lanjut, tetapi sejumlah penderita masih mempunyai kemungkinan relaps sekitar 20-30% untuk invasi KGB negatif dan 50-60% untuk penderita dengan invasi KGB positif. Seperti pada penderita kanker lainnya, perjalanan klinik dari penderita kanker payudara metastasis sangat bervariasi antar penderita. Meskipun dapat diobati, kanker payudara metastasis tetap merupakan penyakit yang hampir tidak dapat disembuhkan (incurable), dengan kelangsungan hidup keseluruhan rata-rata (OS) 3 tahun dan kelangsungan hidup 5 tahun hanya 25%. Penderita dengan metastasis tulang cenderung mempunyai survival lebih lama daripada metastasis visceral. (Green and Hortobagyi, 2001; Cardoso et al., 2018).

Dekade terakhir ini menunjukkan kemajuan pesat dalam hal peningkatan hasil, kualitas of life (QoL), kesadaran dan informasi mengenai kanker payudara stadium lanjut. Baru-baru ini, beberapa penelitian tampaknya mengindikasikan peningkatan OS, sebagian besar karena adanya faktor ekspresi reseptor 2 (HER2) positif pada sebagian penderita. Pada beberapa studi, menunjukkan adanya pemanjangan remisi pada penderita yang menerima kemoterapi + anti-HER2, bahkan diantaranya dapat terjadi remisi komplit dan sekitar 17% mempunyai bebas penyakit lebih dari 5 tahun. Demikian pula, penderita kanker payudara dengan oligometastasis atau “low volume” metastasis, sangat sensitif terhadap terapi sistemik, dapat mencapai remisi lengkap dan mempunyai survival yang panjang (Cardoso et al., 2018).

Keputusan menggunakan kemoterapi atau hormonal terapi bergantung dari beberapa faktor, yaitu penderita dengan metastasis



“visceral crisis” atau menunjukkan progresivitas tinggi (relaps dalam waktu kurang 1 tahun) disarankan segera mendapatkan kemoterapi ± hormonal terapi (algoritme penataan kanker payudara stadium IV). Pasien tanpa metastasis organ viseral (oligometastasis) atau menunjukkan progresivitas rendah dan mempunyai ER/PR negatif, disarankan segera mendapatkan kemoterapi, sedangkan yang mempunyai ER/PR positif dapat diberikan lebih dulu hormonal terapi (Tabel 1.5 dan 1.6). Pilihan kemoterapi yang diberikan baik secara kombinasi atau sequensial (berurutan), agen tunggal adalah pilihan yang masih direkomendasi. Berdasarkan pada data yang tersedia, disarankan monoterapi sequensial (berurutan) sebagai pilihan yang disukai untuk pasien kanker payudara metastasis. Kombinasi kemoterapi diindikasikan harus untuk pasien dengan kondisi klinis yang sangat cepat menjadi progresif, atau mengancam jiwa, atau metastasis viseral atau adanya kebutuhan segera kemoterapi untuk mengendalikan gejala dan / atau penyakitnya (Cardoso et al.,2018).

Tidak ada pilihan regimen yang bersifat gold standart. Pemilihan dari regimen sebaiknya melihat keadaan waktu yang telah lalu (regimen yang sudah pernah dipakai) dan faktor-faktor prognostik atau prediktif serta co-morbid dari pasien. Dengan tidak adanya kontra-indikasi medis atau masalah pasien, antrasiklin atau regimen berbasis taxan lebih disukai sebagai agen tunggal; biasanya akan dipertimbangkan sebagai lini pertama untuk pasien metastasis dengan ekspresi HER2-negatif, terutama pada pasien naïve atau yang belum pernah menerima regimen ini sebagai ajuvan (neoajuvan) sebelumnya (Konecney et al., 2001; Anelli et al., 2003; Cardoso et al., 2018).

Pada pasien metastasis dengan taxane-naive dan antrasiklin atau dengan antrasiklin dosis kumulatif atau toksisitas maksimum (misal jantung) yang sedang dipertimbangkan untuk kemoterapi lebih lanjut, terapi berbasis taxan lebih disukai sebagai agen tunggal, biasanya dianggap sebagai pengobatan pilihan. Namun, pilihan lain tersedia dan juga efektif, seperti capecitabine dan vinorelbine, terutama jika menghindari alopecia merupakan prioritas bagi pasien (Cardoso et al.,2018).

Pada pasien yang sebelumnya (saat ajuvan dan/atau metastasis) berikan regimen antrasiklin dan taxan, dan tidak menginginkan kombinasi kemoterapi, agen tunggal seperti capecitabine, vinorelbine atau eribulin



merupakan pilihan yang disukai. Tambahan pilihan lain juga termasuk gemcitabine, platinum, taxan, dan antrasiklin liposom. Pada kasus ajuvan “setting” dengan regimen taxan atau antrasiklin yang mempunyai DFI lebih satu tahun, direkomendasikan untuk dipakai lagi saat metastasis (Cardoso et al., 2018).

Lama pemberian kemoterapi yang optimal untuk pasien kanker payudara metastatis (stadium lanjut) masih kontroversial. Beberapa studi menyarankan sebaiknya diberikan atau dihentikan sampai penyakitnya menunjukkan tanda-tanda progresivitas atau bila timbul efek samping/toksik selama pengobatan; atau dihentikan 2-3 siklus setelah keuntungan maksimum terlihat (remisi atau perbaikan kualitas hidup); kecuali untuk pasien dengan ekspresi HER2 positif, direkomendasikan dijaga dengan trastuzumab tunggal (Cardoso et al., 2018).

Berikut merupakan pilihan regimen yang dianjurkan:

- 1) Doxorubicin atau Paclitaxel atau Docetaxel (“1st line single agent”)
- 2) CMF, FAC/CAF, AC (“1st line combination”)
- 3) Kombinasi Taxan (Paclitaxel atau Docetaxel) dengan Doxorubicin, cisplatin Venorelbine, Eribulin, Gemzar atau gemcitabine, Capecitabine atau Xeloda (“2nd line ombination”)
- 4) Kombinasi regimen dosis tinggi dengan ABMT (Autologous bone marrow transplant) atau PBSCT (Peripheral blood stem cell transplant)
- 5) Regimen baru: - Immunologic therapy: Rhu Mab Her2 (Herceptin)
 - Antitumor vaccines
 - Angiogenesis inhibitors (bevacizumab)
 - Gene therapy

Tabel 4. Aktivitas “Single Agent” dari obat kanker payudara metastasis

Drug Name	Response Rate (%)
Doxorubicin	30 – 70
Epirubicin	30 – 60
Taxanes	50 – 72
Vinorelbine	30 – 50
Capecitabine	30 – 50
irinotecan	20 – 30
gemcitabine	10 – 30
vinorelbine	10 – 30
irinotecan	10 – 30
irinotecan	10 – 30
irinotecan	10 – 30



(Sumber : *Burris H, 2003*)

Dosis dan Regimen Kombinasi untuk Kanker Payudara (*Vahdat, 2010*)

- 1) CMF – Siklus diulang setiap 28 hari

Cyclophosphamide	100 mg/m ² PO	Days 1 – 4
Methotrexate	40 mg/m ² IV bolus	Days 1 & 8
5-Fluorouracil	40 mg/m ² IV bolus	Days 1 & 8
- 2) CMF (Bonadonna) – Siklus diulang setiap 21 hari

Cyclophosphamide	600 mg/m ² IV	Day 1
Methotrexate	40 mg/m ² IV	Day 1
5-Fluorouracil	600 mg/m ² IV	Day 1
- 3) CAF (Smalley) – Siklus diulang setiap 21 hari

Cyclophosphamide	500 mg/m ² IV	Day 1
Doxorubicin	50 mg/m ² IV	Day 1
5-Fluorouracil	500 mg/m ² IV	Day 1
- 4) CAF (CALGB 8541) – Siklus diulang setiap 28 Hari

Cyclophosphamide	600 mg/m ² IV	Day 1
Doxorubicin	60 mg/m ² IV	Day 1
5-Fluorouracil	600 mg/m ² IV	Day 1 & 8
- 5) AC – Siklus diulang setiap 21 hari, 4 siklus (Ajuvan)

Doxorubicin	60 mg/m ² IV	Day 1
Cyclophosphamide	600 mg/m ² IV	Day 1
- 6) AC diikuti Taxan

Doxorubicin	60 mg/m ² IV	Day 1
Cyclophosphamide	600 mg/m ² IV	Day 1

Siklus setiap 21 hari untuk 4 siklus (adjuvant), dilanjutkan
Paclitaxel 175 mg/m²/Infuse 3 Jam/Hari setiap 21 hari untuk 4 siklus,
atau
Paclitaxel 80 mg/m²/Infuse 1 Jam/Minggu untuk 12 Minggu (Adjuvant)
- 7) TAC (6 Siklus untuk Adjuvant)

Paclitaxel 175 mg/m ² + Doxorubicine 50 -75 mg/m ² + Cyclo 500 mg/m ²		
Docetaxel 75 – 100 mg/m ² + Doxorubicin 50 – 75 mg/m ² + Cyclo 500 mg/m ²		

Siklus 21 Hari, di support dengan GCSF-Filgrastim
Taxan + Doxorubicin (Siklus 3 Minggu



Paclitaxel 175 mg/m² Day 1 + Doxorubicin 50 -75 mg/m² Day1
Docetaxel 80 – 100 mg/m² Day 1 + Doxorubicin 50 – 75 mg/m² Day 1

9) FAC - Paclitaxel

Paclitaxel 225 mg/m² as Continuous IV Infusion over 24 hours on day 1

Siklus setiap 3 minggu, untuk 4 siklus

5-Fluorouracil	500 mg/m ² IV	Days 1 & 4
Doxorubicin	50 mg/m ² IV sampai 72 Jam	Day 1
Cyclophosphamide	500 mg/m ² IV	Day 1

Siklus diulang dalam 21 Hari, untuk 4 siklus

10) Taxan + Gemcitabine (Siklus 3 Minggu)

Paclitaxel 175 mg/m² Day 1 + Gemcitabine 1000 – 1200 mg/m² Day 1 & 8

Docetaxel 75 – 100 mg/m² Day 1 + Gemcitabine 800 – 1000 mg/m² Day 1 & 8

11) AC → TH → H sampai satu tahun (ajuvan)

Doxorubicin	60 mg/m ² IV	Day 1
Cyclophosphamide	600 mg/m ² IV	Day 1

Siklus setiap 21 hari untuk 4 siklus (adjuvant), dilanjutkan

Paclitaxel 175 mg/m²/infuse 3 jam/Day 1 setiap 21 hari untuk 4 siklus atau

Paclitaxel 80 mg/m²/infuse 1 jam/Minggu untuk 12 minggu (adjuvant)

Ditambahkan

Trastuzumab 8 mg/kgBB/Day 1/infuse 60-90 menit dilanjutkan

Trastuzumab 6 mg/kgBB/Day 1/infuse 60-90 menit, siklus 3 minggu

Atau sebagai alternative dosis mingguan

Transtuzumab 4 mg/kgBB/Day 1/infuse 60-90 menit dilanjutkan

Transtuzumab 2 mg/kgBB/Day 1/infuse 60-90 menit/minggu

12) TCH weekly

Paclitaxel 80 mg/m²/infuse 1 jam /Day 1,8,15

Carboplatin AUC2/IV/Day 1,8,15

Siklus 28 hari

Dikombinasi Trastuzumab 4 mg//kgBB/infuse 60-90 menit/Day 1 lanjut

Trastuzumab 2 mg/kgBB/infuse 60-90 menit/minggu

TCH 3 Weekly

Paclitaxel Day 1	175 mg/m ² /infuse 3 jam	Day 1
------------------	-------------------------------------	-------



Trastuzumab + other first – line agents

Trastuzumab + capecitabine

Trastuzumab + lapatinib

Trastuzumab + Pertuzumab + Docetaxel

Bevacizumab – first-line, HER2-negative disease

Bevacizumab + paclitaxel

Kombinasi dengan regimen antrasiklin lebih superior bila dibandingkan dengan non-antrasiklin pada pasien disertai ekspresi HER2 positif. Pada penderita KGB positif, dianjurkan diberikan regimen antrasiklin, dan disarankan menggunakan golongan epirubicin apabila ada risiko co-morbid seperti hipertensi, usia lebih 55 tahun (Gradishar et al., 2017), atau pada pasien yang mendapatkan neojuvan dengan regimen antrasiklin doxorubicin (total dosis tidak boleh > 500mg/m²) sebaiknya juga dipikirkan regimen epirubicin (total dosis tidak boleh > 900mg/m²).

Kombinasi regimen CMF dapat diberikan pada pasien dengan KGB negative dan bila tidak ada faktor risiko prognosis jelek seperti grade III, invasi limfe-neuro-vaskuler (Gradishar et al., 2017). Trastuzumab seharusnya diberikan pada pasien dengan HER2 positif 3 dan KGB positif.

2.5.2 Prinsip Terapi Hormonal atau Endokrin

Hormonal terapi (ET: Endokrin terapi), dapat digunakan sebagai terapi utama atau terapi tambahan (ajuvan). Banyak pilihan yang digunakan untuk hormonal terapi, antara lain pemberian antiestrogen (Tamoxifen), OFS/OFA (ovarial function suppression/ablation) seperti LHRH agonist atau ablasi ovarium (Ovarektomi), Aromatase Inhibitor (AI), dan lain lain.

Indikasi pemberian hormonal terapi adalah apabila reseptor hormonal positif (ER/PR) dapat diberikan pada stadium I sampai dengan IV. Tamoxifen tidak boleh diberikan dahulu sampai pemberian kemoterapi selesai. Pemberian selama 5 tahun tamoxifen sebagai terapi ajuvan standar lini pertama baik untuk pasien pre-menopause maupun post-menopause, sedangkan aromatase inhibitor sebagai terapi ajuvan mungkin dapat digunakan sebagai lini pertama pada wanita post-menopause yang intoleransi atau ada kontraindikasi terhadap tamoxifen.



onsensus St. Gallen tahun 2015, OFS kombinasi aromatase inhibitor (AI) erapi endokrin ajuvan disepakati sebagai pilihan pengobatan pada pasien opause disertai risiko tinggi, yaitu adanya infiltrasi kelenjar aksila atau

usia < 35 tahun (LoE, I / A). Sedangkan terapi endokrin adjuvan pada pasien post-menopause juga ada kesepakatan untuk mendukung terapi AI yang diberikan segera untuk pasien yang berisiko lebih tinggi (ya 94%, tidak 6%), dan untuk pasien dengan kanker lobular (ya 78%, tidak 14%), tetapi tidak pada pasien yang lain (ya 56%, tidak 40%). Bila ingin beralih dari AI ke tamoxifen setelah 2 tahun tidak boleh dilakukan pada semua pasien (ya 19%, tidak ada 72%) (Gnant et al., 2015; Gnant et al., 2017)

2.5.2.1 Durasi Terapi Endokrin Adjuvan

Pada pasien kanker payudara ER positif, 50% dari semua rekurensi terjadi lebih dari 5 tahun sejak diagnosis primer. Meskipun perawatan modern mungkin sangat efektif, namun data meta-analisis Oxford ini terakumulasi hingga risiko rekurensi 25% setelah 10 tahun pada pasien dengan kanker payudara ER positif. Oleh karena itu, memperpanjang terapi tambahan setelah tahun ke-5 selalu dibahas dan dipelajari dalam beberapa uji klinis yang diterima dengan baik untuk pasien berisiko tinggi.

Pada pasien yang tetap pre-menopause selama 5 tahun pertama, perpanjangan tamoxifen hingga 10 tahun harus dibatasi untuk pasien berisiko tinggi (ya 86%, tidak 10%). Keterlibatan kelenjar getah bening dapat menjadi prediksi untuk manfaat kelangsungan hidup (survival).

Pada pasien *post-menopause*, berdasarkan hasil terbaru, duapertiga dari panelis berpikir bahwa setelah 5 tahun pemberian AI, tidak diperlukan lagi untuk memberikan terapi endokrin lebih lanjut. Namun masih ada sebagian yang durasi AI harus bergantung pada toleransi dan risiko absolut (Gnant et al., 2017). ET adalah pilihan yang lebih disukai untuk pasien reseptor hormon positif, bahkan bila ada metastasis viseral, kecuali ada krisis atau terbukti terjadi resistensi endokrin (LoE, IA) (Gnant et al., 2017).

Respons terhadap terapi endokrin pada penderita kanker payudara stadium IV (metastasis) baik pre-menopause (preM) atau post-menopause (postM) berkisar 30-50%. Umumnya terjadi rata-rata sekitar 1 tahun terapi. Pada pasien kanker payudara stadium IV pre-menopause, tamoxifen dan ablasi ovarial sangat efektif. Ablasi ovarial dapat diperoleh dengan memberikan LHRH agonist, radiasi (banyak ditinggalkan para ahli karena efek samping pada organ sekitarnya), atau operasi (ovarektomi) yang dapat memberikan respons klinis yang sama. Pada pasien post-



menopause, Aromatase Inhibitor (AI) termasuk anastrozole, letrozole, dan exemestane lebih efektif daripada progestin, tetapi sama efektifnya dengan tamoxifen sebagai terapi initial pada pasien yang metastasis. Jika dibandingkan antara tamoxifen dan AI sebagai pilihan pertama terapi endokrin pada pasien kanker payudara metastasis postM, AI memberikan perbaikan respons klinis (CR/PR), time to progression (TTP) tetapi tidak ada perbedaan pada survival. Sebagian besar peneliti telah menemukan bahwa pasien yang disertai ekspresi ER/PR positif dan HER2 positif, kurang memberikan respons klinis terhadap terapi endokrin bila dibandingkan dengan ER/PR positif dan HER2 negatif. Berdasarkan salah satu penelitian random dari pasien kanker payudara “local advanced”, ER/PR positif dan HER2 positif, pemberian letrozole dapat memberikan respons rate lebih tinggi secara signifikan dibandingkan tamoxifen. Lebih lanjut, penelitian terbaru dan masih berjalan, merekomendasikan kombinasi terapi endokrin dengan “biologic agent” yang mempunyai target pada EGFR seperti trastuzumab dan lapatinib untuk meningkatkan efikasi (Gnant et al., 2017).

Penambahan penghambat CDK 4/6 (palbociclib, ribociclib, and abemaciclib— sudah disetujui FDA, dan EMA) pada regimen AI, pada pasien naif atau sebelum terpapar ET, memberikan peningkatan yang signifikan dalam PFS median (10 bulan) dengan profil toksisitas yang dapat diterima, sehingga juga direkomendasikan untuk perawatan pilihan pasien wanita pre-peri-post-menopause wanita dengan OFS/OFA, dan pria (lebih direkomendasi dengan LHRH agonist). Pasien kambuh <12 bulan dari akhir ajuvan AI (LoE,IA) tidak termasuk dalam publikasi studi dan mungkin tidak cocok untuk kombinasi ini. Hasil OS masih ditunggu. QoL sebanding dengan ET tunggal (Gnant et al., 2017).

Penambahan penghambat CDK 4/6 untuk fulvestrant pada pasien yang sebelumnya terpapar ET, memberikan peningkatan yang signifikan dalam PFS median (6-7 bulan) sebagai peningkatan kualitas hidup dan merupakan salah satu pilihan perawatan yang direkomendasikan jika regimen inhibitor CDK 4/6 sebelumnya tidak digunakan, namun hasil dari OS masih berlangsung (LoE,IA). Penambahan everolimus ke AI juga merupakan satu pilihan yang valid untuk pasien yang sebelumnya mengonsumsi ET karena secara signifikan memperpanjang PFS, meskipun tanpa bukti (Gnant et al., 2017). Manfaat OS pada penambahan everolimus ke AI juga



harus memperhitungkan beratnya toksisitas yang mungkin terjadi dengan kombinasi ini (LoE,IB). Tamoxifen atau fulvestrant juga dapat dikombinasi dengan everolimus (LoE,IIB). Pencegahan yang memadai, pemantauan ketat, dan pengobatan proaktif yang merugikan, khususnya pada pasien usia lanjut karena everolimus pada uji coba BOLERO-2 meningkatkan insiden kematian (LoE,IB). Urutan optimal berbasis endokrin terapi tidak pasti, tergantung pada agen mana yang sebelumnya digunakan saat terapi adjuvan atau neoajuvan atau pengaturan lanjutan, beban penyakit, preferensi pasien, biaya, dan ketersediaan obat. Pilihan yang tersedia untuk pasien wanita pra dan peri-menopause adalah OFS/OFA, sedangkan untuk pasien pria adalah LHRH agonist, dan wanita post-menopause termasuk AI, tamoxifen, fulvestrant, atau AI/fulvestrant kombinasi dengan CDK 4/6 inhibitor, atau AI/tamoxifen/fulvestrant kombinasi everolimus (LoE,IA). Seharusnya Everolimus dan CDK 4/6 inhibitor tidak digunakan setelah terjadi PD karena sampai saat ini belum ada biomarker yang dapat memprediksi secara valid (Gnant et al., 2017).

Kombinasi AI non-steroid dan fulvestrant sebagai terapi lini pertama untuk pasien post-menopause, menghasilkan signifikan peningkatan PFS dan OS dibandingkan dengan AI saja pada uji klinik fase III, tetapi tidak ada manfaatnya dalam uji klinik kedua dengan desain yang sama. Disarankan analisis subset bahwa manfaat terbatas pada pasien tanpa paparan adjuvan ET (tamoxifen) sebelumnya. Berdasarkan data tersebut, kombinasi ET dapat ditawarkan kepada beberapa pasien kanker payudara stadium lanjut (“ABC”) tanpa paparan adjuvan ET sebelumnya (LoE,IIC). Perawatan endokrin setelah kemoterapi (fase maintenance ET) untuk mempertahankan manfaat merupakan pilihan yang tepat, meskipun belum dinilai dalam uji klinik acak (IIIB) (Gnant et al., 2017).

“*Ovarial Function Supression (OFS)*” yang memadai dalam konteks “*Advanced Breast Cancer (ABC)*” OFS yang adekuat (optimal) untuk pasien kanker payudara stadium lanjut pre- menopause, dapat diperoleh melalui bilateral ovariectomi (LoE, IA), penggunaan Agonis “LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone)” secara terus menerus (setiap 4 minggu sekali–LoE,IIB atau 3 bulan sekali) atau “*Ovarial Function Ablation (OFA)*” melalui radiasi (RT) pelvis (tidak selalu efektif, sehingga enjadipilihan yang paling tidak disukai). Maintenance Therapy pada



pasien “ABC” telah direkomendasi untuk diberikan setelah kemoterapi dihentikan, dengan menggunakan anti-HER2 dan hormonal (Cardoso et al., 2018).

2.5.3 Prinsip Terapi Target

Selama beberapa puluh tahun terakhir, pengobatan kanker hanya mengandalkan pada kemampuan kemoterapi sitotoksik intravena untuk membunuh sel-sel yang sedang cepat menggandakan diri, yaitu sel-sel kanker dan sel-sel jaringan normal tertentu seperti saluran cerna, sel folikel rambut, dan sumsum tulang. Jadi tidak mengherankan bila kemoterapi sitotoksik dapat mengakibatkan rambut rontok, gangguan saluran cerna, dan mielosupresi. Beberapa tahun terakhir ini, terapi target sudah banyak dikembangkan penggunaannya bersama-sama kemoterapi sitotoksik. Terdapat kelompok obat terapi target yang secara klinis telah terbukti manfaatnya, yaitu antibodi monoklonal dan molekul kecil yang menghambat jalur tirosin kinase (Beuvink et al., 2005).

HER2 (Human EGF Receptor-2) adalah suatu transmembran protein yang disandi oleh gen c-ERBB- (Her-/neu) dan terletak pada kromosom 17. Ekspresi berlebih HER2 secara konsisten berkorelasi dengan tingkat yang lebih tinggi dan bentuk ekstensif dari karsinoma duktal. Ekspresi berlebih HER2 ditemukan pada 5-30% kanker payudara manusia. HER memiliki beberapa hal yang membuatnya menjadi sasaran yang ideal untuk terapi target pada kanker payudara karena tingkat ekspresi HER2 berkorelasi kuat dengan karsinogenesis dan prognosis yang lebih jelek (Ferrero-Pous et al., 2000).

Salah satu obat yang mempunyai saran HER2 adalah Trastuzumab. Cara kerja trastuzumab melalui caramenghambat transmisi sinyal melalui HER2 dan memicu reaksi imun terhadap sel yang mengekspresikan HER2. Pengiriman sinyal yang berasal dari reseptor HER2 dapat dihambat karena dapat berikatan dengan reseptor HER2, sehingga ligannya (EGF, TGF- α , dan lain-lain) tidak dapat berikatan dengan reseptornya. Disamping itu, secara imunologik juga dapat mengaktifkan sistem imun, yaitu ADCC dan CDC yang mengakibatkan lisis sel yang mengekspresikan HER2. Beberapa cara kerja lain yaitu dengan memicu



peningkatan ekspresi p27 kip1 dan interaksinya dengan CDK4 sehingga terjadi penurunan aktivitas CDK4, memutus jalur sinyal HER2 melalui jalur PI3K-jurangi angiogenesis yang tampak dari penurunan kadar VEGF, memicu trombositopenia (TSP1), dan berkurangnya kepadatan pembuluh darah

mikro (MVD). Meskipun respons monoterapi dengan trastuzumab hanya sekitar 20% pada pasien kanker payudara metastasis yang mengekspresikan HER2 berlebih, namun bila dikombinasikan dengan Taxan dapat meningkatkan respons rate, time to progression dan overall survival. Tetapi pada sebagian pasien yang semula merespons terhadap pemberian trastuzumab, kemudian dapat mengalami resistensi dalam waktu kurang dari setahun (Nahta et al., 2003).

Resistensi terhadap trastuzumab terjadi akibat terhalangnya trastuzumab untuk mencapai HER2 karena: (i) terbentuknya HER2 buntung (truncated) yaitu, p95 HER2. Pada molekul ini ranah yang menjadi sasaran trastuzumab tidak terbentuk; (ii) ranah sasaran trastuzumab pada molekul HER2 tertutup oleh MUC-4, suatu protein yang terdapat pada membran sel; (iii) akibat adanya jalur sinyal lain seperti IGFR1, dan melalui anggota keluarga EGFR lain seperti melalui EGFR yang disertai ekspresi berlebih TGF alfa, seperti diketahui bahwa TGF alfa memang merupakan salah satu ligan dari EGFR. Jalur lain juga dapat melalui MET yang merupakan reseptor untuk HGF. Aktifasi aberan dari jalur persinyalan hilir merupakan kemungkinan berikut dari resistensi terhadap trastuzumab. Hilangnya fungsi dari PTEN (phosphates and tensin homolog deleted in chromosom ten) untuk mengakhiri aktivitas PI3K berakibat PI3K bekerja terus meskipun sinyal dari reseptor sudah berakhir. Mutasi yang berakibat aktivasi PIK3CA dapat mengakibatkan interaksi antara subunit katalitik p110 dengan subunit regulator p85 terganggu yang pada gilirannya mengakibatkan katalitik subunit menjadi aktif konstitutif. Gangguan persinyalan ke hilir yang berupa pengurangan ekspresi p27 Kip1 menjadi salah satu sebab resistensi terhadap Trastuzumab (Minckwitz et al., 2009).

Pilihan terapi target pada pasien yang mengalami resistensi trastuzumab adalah dengan pemberian Lapatinib, yaitu suatu TKI yang dapat menghambat RTK dari EGFR1 dan HER2 sehingga mempunyai efek ganda. Kajian invitro membuktikan bahwa lapatinib dapat menghambat pertumbuhan sel kanker yang telah resisten terhadap trastuzumab. Kelebihan lain dari lapatinib adalah dapat menembus sawar darah-otak (Corkery et al., 2010; Vahdat, 2010).

Pertuzumab, suatu antibodi monoklonal juga menjadi ranah ekstraseluler dari HER2. akan tetapi bekerja pada epitop yang berbeda. Antibodi monoklonal ini bekerja dengan cara menghambat heterodimerisasi antara HER2 dengan HER3. Hambatan heterodimerisasi yang disebut



terakhir tidak dapat dilakukan oleh trastuzumab, padahal aktivasi HER3 sangat penting pada jalur persinyalan melalui reseptor ini (Cortez et al., 2012).

2.5.4 Guideline Statement (Cardoso et al., 2018)

2.5.4.1 HER2 positive “ABC (Advanced Breast Cancer)”

Terapi Anti-HER2 harus ditawarkan sedini mungkin pada semua pasien ABC dengan ekspresi HER2 positif, kecuali ada kontraindikasi untuk pemakaiannya (LoE, IA). Pada pasien yang progresif, direkomendasikan untuk diteruskan anti-HER2 dikombinasi kemoterapi atau ET. Pilihan regimen anti-HER2 tergantung pada keberadaan obat dari daerahnya dan efikasi serta DFI yang tercapai saat pemakaian anti-HER2 sebelumnya (LoE, IA).

Pada pasien yang mencapai remisi lengkap, durasi perawatan optimal terapi anti-HER2 tidak diketahui dan perlu keseimbangan dengan efek toksiknya, demikian juga dengan beban logistik dan biaya. Menghentikan terapi anti-HER2 setelah beberapa kali (tahun) remisi lengkap dapat dipertimbangkan pada beberapa pasien tertentu, terutama untuk kasus apabila pada saat terjadi kekambuhan obat anti-HER2 yang dibutuhkan tersedia. Pendapat para-ahli, pasien yang telah menerima sebelumnya terapi anti HER2 neoajuan, pasien-pasien ini tetap direkomendasi untuk mendapatkan terapi anti-HER2 (LoE, IB).

Bagi pasien “ABC” dengan ER positif dan HER2 positif, terapi ET dan anti-HER2 dipilih sebagai terapi lini pertama, blokade anti-HER2 ganda (dengan pertuzumab- trastuzumab atau lapatinib-pertuzumab) dapat digunakan karena memberikan manfaat dalam memperbaiki PFS, walaupun tidak bermanfaat dalam memperbaiki OS sejauh ini (LoE, IB).

Terapi lini pertama standar untuk pasien yang sebelumnya tidak diobati (naïve) dengan anti-HER2 diindikasikan diberikan kombinasi kemoterapi dan trastuzumab- pertuzumab; hal ini karena telah terbukti lebih unggul dari kombinasi kemoterapi- trastuzumab dalam hal OS (LoE, IA). Untuk pasien yang sebelumnya dirawat dengan terapi anti-HER2 neoajuan, kombinasi kemoterapi dan trastuzumab-pertuzumab adalah sebuah pilihan penting untuk terapi lini pertama.

Setelah terapi lini pertama dengan basis trastuzumab, T-DM1 (trastuzumab emtansine) memberikan efikasi yang relatif superior untuk terapi berbasis HER2 lain di lini kedua (versus lapatinib-capecitabine), dan



seterusnya (versus pengobatan pilihan dokter). T-DM1 seharusnya lebih disukai pada pasien yang telah progresif setelah pemberian trastuzumab, karena memberikan manfaat pada OS. Namun tidak ada data tentang penggunaan T-DM1 setelah blokade ganda dengan trastuzumab-pertuzumab (LoE IA). Dalam kasus progresif berbasis trastuzumab terapi, kombinasi trastuzumab dan lapatinib merupakan pilihan yang rasional untuk beberapa pasien. Namun, tidak ada data tentang efikasi penggunaan kombinasi ini pada kasus yang progresif setelah pertuzumab atau T-DM1 (trastuzumab emtansine) (LoE IB).

2.5.4.2 Kemoterapi pada “ABC” dengan ekspresi HER2 positif

Bila pertuzumab tidak dapat diberikan, regimen lini pertama pada pasien kanker payudara metastasis adalah trastuzumab kombinasi dengan vinorelbine atau taxan. Perbedaan efek samping antar regimen tersebut harus menjadi pertimbangan (LoE,IA). Trastuzumab juga dapat dikombinasi dengan regimen lain seperti capecitabine, eribulin, liposomal antrasiklin, platinum, gemcitabine, atau dosis rendah oral cyclophosphamide and methotrexate (LoE,IIA).

Regimen kemoterapi untuk kombinasi dengan “dual blokade” dari trastuzumab- pertuzumab adalah docetaxel (LoE,IA) atau paclitaxel [LoE I/B], dapat juga dipilih regimen vinorelbine [II/A], nabpaclitaxel [LoE II/B] dan capecitabine [LoE II/A] sebagai kombinasinya.

Kombinasi ET dan anti-HER2 direkomendasi sebagai terapi pemeliharaan pasien ABC dengan ekspresi ER-positive/HER2 positive setelah siklus kemoterapi plus anti HER2 memberikan respon kompli., karena terapi pemeliharaan ini direkomendasikan untuk tujuan memperlambat terjadinya “progressive disease (PD)”. Lama (durasi) dari terapi untuk fase pemeliharaan ini seharusnya sampai terjadi progresivitas dan efek samping yang tidak dapat ditoleransi atau atas permintaan pasien.

2.5.4.3 Kemoterapi pada kanker payudara “Advanced TNBC”

Bagi pasien “ABC non-BRCA” dikaitkan TNBC, tidak ada data yang dapat mendukung rekomendasi kemoterapi yang berbeda atau spesifik (LoE,IA). Oleh karena itu, semua rekomendasi kemoterapi untuk penyakit ER2-negatif juga berlaku untuk TNBC lanjut. Demikian pula, semua rekomendasi untuk pasien HER2 negatif juga direkomendasikan untuk pasien “ABC” metastasis TNBC. Pada pasien metastasis TNBC (tanpa



melihat status BRCA) yang sebelumnya sudah mendapat terapi regimen antrasiklin dengan atau tanpa dikombinasi taxan (saat neoajuvan), carboplatin ternyata juga menunjukkan efikasi yang sama dan toksisitas yang lebih baik dibanding dengan docetaxel, dan ini penting sebagai pilihan yang penting (LoE,IA).

Reseptor androgen (AR) adalah target yang potensial pada pasien TNBC metastasis, tetapi tidak ada metode standart untuk assay AR. Data yang masih terbatas dan efikasi dari regimen antagonis seperti bicalutamide dan enzalutamide; saat ini regimen tersebut tidak dipakai secara rutin. Masih harus ada banyak trial yang diperlukan supaya AR antagonis dapat dijadikan pilihan (LoE,IID).

PARP (olaparib atau talazaparib) merupakan pilihan terapi untuk pasien BRCA yang dikaitkan dengan TNBC metastasis atau luminal A metastasis (setelah progresif saat terapi ET), yang sebelumnya telah mendapat terapi dengan antrasiklin dengan atau tanpa taxan (pada ajuvant dan/atau metastasis), karena masih memberi efikasi pada PFS dan memperbaiki kualitas hidup dan efek toksis lebih baik, tetapi OS masih tidak jelas apakah dapat dibedakan dengan regimen platinum (LoE,IB).

Pada dekade 2 tahun terakhir, ada perkembangan baru untuk terapi TNBC metastasis, diduga ada satu subtype AR yang dapat dipakai sebagai target terapi. Pada faktanya bicalutamide, suatu antiandrogen telah disetujui untuk terapi kanker prostat, ternyata juga dipakai untuk TNBC metastasis (tidak digunakan secara rutin karena keterbatasan data).

2.5.5 Guideline Statement (Tambahan)

1. **Krisis Viseral** = Disfungsi organ tubuh yang parah dan dapat dinilai dari tanda-tanda dan gejala, laboratorium, serta progresivitas penyakit yang cepat. Krisis viseral adalah bukan hanya kehadiran metastasis viseral, melainkan mengindikasikan viseral ke arah indikasi klinis untuk segera mendapatkan terapi yang lebih cepat dan efektif, terutama karena tidak ada pilihan terapi lain yang mungkin diberikan.
2. **Resistensi endokrin primer** = Pasien sedang dalam kondisi minum hormonal



i (ET), saat kambuh pada 2 tahun pertama minum ajuvan ET, atau PD li dalam 6 bulan pertama pemakaian ET lini pertama untuk pasien kanker dara metastasis.

Resistensi endokrin sekunder = Didefinisikan sebagai relaps saat

menggunakan ajuvan ET, tetapi setelah 2 tahun pertama, atau kambuh dalam 12 bulan setelah menyelesaikan ET, atau PD 6 bulan setelah memulai ET untuk pasien kanker payudara metastasis, dan sedang minum ET.

4. **Penyakit Oligometastasis** = Didefinisikan sebagai penyakit metastasis volume rendah dengan terbatas jumlah dan ukuran metastasis lesi (hingga 5 dan belum tentu dalam organ yang sama), berpotensi menerima untuk perawatan lokal yang bertujuan untuk mencapai status remisi lengkap.
5. **Pasien dengan beberapa kondisi kronis** = Didefinisikan sebagai pasien dengan tambahan komorbiditas (misal kardiovaskular, gangguan fungsi ginjal atau hati, penyakit autoimun) membuatnya sulit melakukan semua kemungkinan ekstrapolasi untuk mengembangkan rekomendasi spesifik untuk perawatan. Komunitas pasien ABC sangat mendukung penggunaan BIOSIMILARS, baik untuk pengobatan kanker payudara (misal. trastuzumab) dan untuk perawatan suportif (mis. faktor pertumbuhan-GCSF). Tetapi sebelum digunakan, biosimilar harus disetujui setelah melewati proses validasi oleh EMA atau FDA atau lainnya dengan otoritas yang sama ketatnya. Pasien ABC dengan penyakit stabil diperlakukan sebagai 'kondisi kronis', harus memiliki pilihan untuk menjalani rekonstruksi payudara jika sesuai secara klinis. Pada pasien ABC dengan stabil lamapenyakit, skrining pencitraan (imaging) payudara harus menjadi pilihan. Pencitraan ("imaging") payudara juga harus dilakukan ketika ada kecurigaan infiltrasi locoregional (LoE, IA).
6. **Palestarian kesuburan** = Dampak dari terapi antikanker pada kesuburan harus didiskusikan dengan semua wanita dengan ABC usia subur dan pasangannya sebelum memulai perawatan. Diskusi juga harus memasukkan informasi yang sesuai tentang prognosis penyakit dan konsekuensi potensial kehamilan (misal berhenti terus menerus pengobatan).
7. **Penilaian imaging dan penyakit pedoman** = Workup minimal untuk pasien ABC termasuk pemeriksaan riwayat penyakit dan fisik, tes hematologi dan biokimia, pencitraan dada, perut, dan tulang. Imaging otak tidak harus dilakukan secara rutin pada pasien tanpa gejala. Pendekatan ini berlaku untuk semua pasien dengan ABC termasuk dengan HER2-TNBC positif dan/ atau metastasis (LoE, II/D).



Indikasi klinis dari penanda tumor = Tidak mapan untuk diagnosis atau tindak lanjut setelah terapi ajuvan, tetapi penggunaannya (meningkat) sebagai alat untuk mengevaluasi respons untuk perawatan, khususnya pada

pasien dengan metastasis yang tidak dapat diukur penyakit. Perubahan penanda tumor saja seharusnya tidak digunakan untuk memulai perubahan dalam pengobatan.

9. **Evaluasi respons terhadap terapi** = Untuk pemakaian hormonal, umumnya dilakukan setiap 2-4 bulan atau setelah 2-4 siklus kemoterapi; dan tergantung pada dinamikapenyakit, lokasi, dan luasnya metastasis, serta keterlibatan dan jenis perawatan.
10. **Imaging lesi target** = Mungkin cukup bagi sebagian besar pasien. Bagi pasien tertentu, seperti pada yang indolent, pemantauan tidak harus terlalu sering. Pemeriksaan tambahan harus dilakukan dengan cara lebih tepat waktu, bila terjadi dugaan progresif atau gejala yang baru timbul, baru dilakukan imaging secara menyeluruh dan pemeriksaan fisik harus selaludilakukan terlebih dahulu.
11. **Pedoman biopsi (LoE, IB)** = Biopsi dari lesi metastasis harus dilakukan terutama pada kasus yang mudah diakses untuk dilakukan biopsi, dengan tujuan untuk memberikan konfirmasi diagnosis khususnya ketika metastasis didiagnosis untuk pertama kalinya. Penanda biologis (terutama ER/PR dan HER2) harus dinilai ulang setidaknya sekali dalam pengaturan metastasis. Penilaian secara klinis layak tergantung pada lokasi metastasis (misal. jaringan tulang), namun pertimbangan teknis perlu didiskusikan dengan ahli patologi. Apabila hasil biopsi lesi metastasis tidak sama dengan tumor primernya, sebaiknya diputuskan untuk memberikan terapi target seperti Hormonal atau anti-HER2 jika ekspresi ER/PR atau HER2 positif sekurang-kurangnya pada satu biopsi.
12. **Terapi Locoregional (LoE, IC)** = Pada saat ini, melakukan operasi tumor primer pada pasien kanker payudara stadium IV (*de novo*) direkomendasikan khususnya untuk pasien yang hanya untuk meningkatkan kualitas hidup dan pada pilihan pasien (seperti pada luka berdarah payudara yang mempunyai risiko berdarah terus). Tetapi tidak dapat dihubungkan dengan pemanjangan survival kecuali untuk pasien metastasis tulang saja.

2.5.6 Kemoterapi ajuvan dan neoajuvan



Konsensus mengenai kemoterapi pada “EBC”, sebanyak 96,1% panelis ui diberikan kemoterapi ajuvan untuk pasien N0 bila dapat dibantu oleh tumor seperti yang didefinisikan oleh IHC dan juga oleh prediktor risiko. Sebagai indikasi relatif untuk kemoterapi ajuvan, kesepakatan panelis

terlihat dengan mengacu pada beberapa factor seperti: histologis derajat 3 (ya 90,6%), setiap kelenjar aksila positif (ya 68,5%, tidak 31,5%), Ki67 tinggi (ya 84,9%), usia <35 tahun (ya 55,6%, tidak 44,2%), invasi limfo-vaskular yang luas (ya 67,9%, tidak 30,2%), dan apabila ekspresi reseptor hormon ER/PR rendah (ya 91,1%), 57,1% (no 34,7%) panelis percaya bahwa kemoterapi harus direkomendasikan dalam pada semua pasien N0 dan N + yang mempunyai petanda biologi prognosis buruk (Gnant et al., 2017).

Pada pasien dengan tumor luminal B, tes multigen dilakukan untuk mendukung keputusan penggunaan kemoterapi ajuvan dengan regimen antrasiklin dan taxanes, sedangkan 39,6% panelis tidak menyetujui hanya 23,1% yang berpikir bahwa kemoterapi harus terdiri atas 6 siklus terapi dengan regimen seperti 6 × EC, atau AC atau TC, sedangkan 63,5% tidak setuju (Gnant et al., 2017).

Pada kanker payudara triple-negative (TNBC), hanya 55,8% panelis yang setuju (tidak setuju 40,4%) dengan regimen yang mengandung antrasiklin dan taxan untuk pasien stadium I, sedangkan 94% setuju untuk dua zat ini menjadi standar pada stadium II dan III TNBC. Sebanyak 86,3% tidak menerima penggunaan regimen berbasis platinum untuk kemoterapi ajuvan di semua pasien dengan TNBC. Pada pasien dengan mutasi germline, 47,1% akan mempertimbangkan regimen berbasis platinum, sedangkan 43,1% tidak. Sebanyak 78% panelis setuju (tidak 20%) bahwa kemoterapi harus dapat dihindari pada kasus pT1a pN0 TNBC. Hanya 37,7% yang berpikir dose-dense regimen lebih disukai untuk pasien TNBC (tidak setuju 54,9%) (Gnant et al., 2017).

Pada “HER2 + EBC” dengan kelenjar getah bening positif, 86,2% panelis setuju kemoterapi harus selalu diberikan. Sebanyak 62% panelis menginginkan antrasiklin dan 87,8% taxan untuk menjadi bagian dari tulang punggung kemoterapi. Pada pasien HER2 positif ER negative EBC, terapi anti-HER2 direkomendasi oleh panelis sebesar 33,3% untuk kasus ukuran tumor pT1a (tidak setuju 62,5%), sedangkan pada kasus ukuran tumor pT1b, 87,5% panelis setuju, demikian pula pada ukuran tumor pT1c, 94,1% panelis juga setuju. Pada kasus HER2 positif (sesuai dengan pedoman ASCO/CAP), 92% panelis menganggap kombinasi paclitaxel dan trastuzumab sebagai pilihan lini pertama (Gnant et al.,



ada pasien dengan N0, kesepakatan tergantung pada ukuran tumor dengan 88,5% setuju untuk tumor <1 cm, 78,8% untuk tumor 1–2 cm, dan

hanya 50% untuk tumor 2–3 cm (tidak ada 44%). Empat siklus kombinasi docetaxel dan cyclophosphamide bersama dengan trastuzumab juga diterima sebagai hal yang wajar pilihan untuk kasus HER2 + ER-negatif. Ada 53,8% dukungan untuk penggunaan biosimilar trastuzumab sebagai terapi anti-HER2 neoajuan bila pasien menyetujui, sedangkan 17,3% tidak setuju, dan 28,8% abstain. Bagi pasien stadium II-III disertai ekspresi HER2 positif, 94,1% panelis setuju diberikan terapi neoajuan, demikian pula 92,5% panelis setuju untuk pasien stadium II-III TNBC (Gnant et al., 2017).

Untuk penyakit HER2 + stadium II, III, hanya 34,8% panelis (tidak ada 56,5%) yang setuju kombinasi taxan dan trastuzumab saja sebagai pilihan terapi neoajuan, sedangkan 84,3% setuju apabila taxan dikombinasi dengan trastuzumab dan pertuzumab. Pada pasien yang menerima kemoterapi neoajuan dengan dual blokade HER2 (trastuzumab dan pertuzumab), 88% panelis setuju untuk melanjutkan terapi anti-HER2 dengan ajuvan trastuzumab saja selama 1 tahun dan hanya 6,1% setuju bahwa ajuvan terapi juga harus terdiri atas trastuzumab dan pertuzumab (tidak setuju 69,4%) (Gnant et al., 2017).

Pada stadium II TNBC, 70,8% mempertimbangkan menggunakan regimen platinum atau alkylating agent sebagai regimen neoajuan tanpa melihat dari status BRCA. Untuk jenis regimen yang dipilih, 74,5% panelis setuju penggunaan regimen antrasiklin diikuti oleh taxan dengan cara dose-dense. Selanjutnya 56,3% percaya bahwa nab-paclitaxel diikuti oleh EC adalah regimen neoajuan yang masuk akal untuk pasien TNBC terlepas status dari BRCA (Gnant et al., 2017).

Untuk pasien TNBC setelah kemoterapi neoajuan (berbasis regimen antrasiklin- taxan-alkilator) apabila meninggalkan residual tumor > 1 cm dan/atau node aksila positif pada operasi, 31,1% panelis memilih untuk tidak menjalani terapi lebih lanjut (ajuan), sementara 48,9% mengusulkan diberikan regimen capecitabine, platinum 8,9% pada kasus BRCA +, dan 4,4% kemoterapi metronomik (bila uji klinis tersedia, 90,2% setuju bahwa kemoterapi metronomic harus diusulkan untuk pasien tersebut) (Gnant et al., 2017).

2.5.7 Follow Up Hasil Terapi

Follow up pada penderita kanker membutuhkan waktu yang cukup lama, untuk sebagian penderita harus dilakukan follow up seumur hidupnya. Hasil pengobatan kanker diukur dari masa bebas penyakit (disease free) dan umur harapan hidup (survival). Keberhasilan pengobatan sangat bergantung pada faktor prognostik dan prediktif yang dimiliki penderita. Faktor



tersebut diantaranya adalah : stadium, umur, adanya infiltrasi kelenjar, adanya angioinvasi, dan/atau invasi limfe, status reseptor hormonal, tipe histologi, grading histologi, penanda biologis (c-erbB-2/ HER2, p53, Bcl-2), dan masih banyak lagi (Ferrero-Pous et al., 2000).

Jadwal follow up pemeriksaan fisik secara umum adalah :

0 – 3 tahun post – operasi	: Tiap 3 bulan
2 – 5 tahun post – operasi	: Tiap 6 bulan
> 5 Tahun post – operasi	: Tiap tahun sekali

- Jadwal follow up pemeriksaan fisik, imaging, dan laboratorium fisik secara umum adalah 0-3 tahun pertama post-operasi yaitu tiap tahun sekali; 3 tahun-dan seterusnya post-operasi yaitu tiap 2 tahun sekali.
- Mamografi tahunan ipsilateral dan/atau kontralateral dengan USG direkomendasi setelah BCT (LoE, IIA). Pada pasien asimtomatis, tidak ada indikasi untuk pemeriksaan laboratorium atau imaging bila hanya untuk melihat keuntungan survival, tetapi diperkenankan untuk data trial. Ultrasound direkomendasikan untuk followup pasien invasif lobular (LoE, IIIB) (Cardoso et al., 2018).
- Pemeriksaan darah rutin diindikasikan untuk follow up pasien dengan ET, karena risiko efek samping dari obat (profile lipid) (LoE, VA). (Cardoso et al., 2018).
- Untuk pasien yang diberikan Tamoxifen, pemeriksaan kandungan tahunan oleh ahlinya dan USG direkomendasi (LoE, VB) (Cardoso et al., 2018).
- Evaluasi bone density secara regular juga direkomendasi untuk pasien yang diberikan terapi hormon AIs (LoE, IA) (Cardoso et al., 2018).
- Latihan fisik secara regular untuk pasien kanker payudara yang layak (LoE, IIB) (Cardoso et al., 2018).
- Konseling nutrisi direkomendasi sebagai bagian perawatan survivor bagi pasien obesitas (LoE, IIIB) (Cardoso et al., 2018).



a Komunikasi

Media merupakan sarana komunikasi yang membawa sumber informasi pember dan penerima (Shoffa *et al.*, 2021), yang dapat digunakan untuk

menyampaikan pesan dari pengirim (komunikator) kepada penerima (komunikan), sehingga pikiran, perasaan, perhatian, dan minat penerima akan pesan yang disampaikan dapat dipahami (Maisyarah *et al.*, 2021).

Penggunaan media dalam memberikan edukasi sangatlah penting. Media edukasi membantu menjelaskan atau mengilustrasikan materi yang sulit dipahami jika hanya dengan bahasa verbal sehingga materi yang diberikan mudah dipahami oleh pendengar (siswa) (Sukmawati, Citra and Yulinda, 2022)

Pemberian pendidikan multimedia dapat memberikan keuntungan untuk meningkatkan pengetahuan dan perilaku (tindakan). Media memainkan peran penting dalam semua aspek interaksi manusia. Salah satunya adalah penyebaran informasi kesehatan. Dalam hal ini media terapeutik adalah sarana atau sarana untuk mengkomunikasikan pesan atau informasi yang disampaikan melalui media cetak, elektronik, dan luar ruang untuk meningkatkan pengetahuan dan pada akhirnya mengubah perilaku ke arah yang positif menuju kesehatan yang disebut upaya. (Notoadmodjo, 2014).

2.6.1 Manfaat Media

1. Memudahkan dalam menjelaskan materi
2. Lebih efektif dan efisien
3. Membangkitkan minat sasaran
4. Sasaran yang ingin dicapai lebih banyak
5. Memudahkan dalam memahami materi
6. Meningkatkan minat belajar
7. Terjadinya interaktif antara pemberi pesan dan penerima (Satrianawati, 2018).

2.6.2 Jenis – jenis media

Menurut (Satrianawati, 2018), secara umum media dibagi menjadi :

1. Media audio merupakan bentuk media berupa suara yang dapat di dengar oleh indra pendengaran, contoh radio, tape, CD dan sebagainya.
2. Media Visual merupakan jenis media yang bisa di lihat oleh indra pengelihatan (mata) Pesan yang akan disampaikan di tuangkan dalam bentuk gambar, contoh foto, ilustrasi, flashcard, diagram, poster, komik, majalah, alat peraga dan lain sebagainya.



3. Audio Visual merupakan jenis media yang mampu menghasilkan suara dan gambar secara bersamaan contohnya : film televisi, video, media drama, dan lain sebagainya.

4. Multimedia merupakan jenis media yang terangkum menjadi satu. Contohnya: Internet, belajar menggunakan internet artinya menggunakan semua media yang ada, termasuk pembelajaran jarak jauh. (Indah and Safaruddin, 2022)

Menurut (Ichsan Trisutrisno, Hasnidar, 2022) media edukasi diklasifikasikan berdasarkan fungsinya

1. Media cetak terdiri dari : Poster, Leaflet, Booklet, Flipchar (lembar balik)
 - a) Poster adalah selembor kertas atau karton yang berisi gambar dengan beberapa kata. Kata-kata pada poster harus memiliki makna yang jelas, pesan harus jelas dan mudah dibaca dari jarak sekitar 6 meter.
 - b) Leaflet adalah selebaran kertas dengan kalimat pendek, ringkas, mudah dipahami dan terdapat gambar sederhana
 - c) Booklet adalah media cetak yang berbentuk buku dengan ukuran kecil. *Booklet* digunakan untuk topik yang cukup menarik agar meningkatkan minat dari kelompok sasaran.
 - d) *Flipchart* adalah media yang digunakan untuk menyampaikan pesan atau informasi kesehatan yang berbentuk lembar balik. Lembar balik terdiri dari beberapa selebaran kertas yang berisi gambar peragaan dan dibaliknya diikuti dengan kalimat dengan pesan dan informasi yang terkait dengan gambar.

2. Media elektronik

Alat komunikasi ini sudah mulai digunakan oleh berbagai kalangan dalam memajukan dan mengembangkan promosi kesehatan. Bentuk komunikasi yang digunakan alat komunikasi ini juga dapat dilihat dalam hal iklan pelayanan publik.

Penyampaian pesan melalui

- a) Televisi adalah alat penyaluran informasi atau pesan dalam bentuk forum diskusi, sandiwara, diskusi masalah kesehatan dan lainnya
- b) Video merupakan media elektronik yang dapat menunjang kegiatan dalam menyampaikan pesan. KIE (Komunikasi, Informasi dan Konseling) seperti penyuluhan yang merupakan suatu upaya untuk menyampaikan pesan dalam rangka upaya promotif.
- c) Menyampaikan informasi atau pesan-pesan kesehatan dapat melalui radio dapat juga bermacam-macam bentuknya, antara lain obrolan, sandiwara radio, ceramah dan sebagainya.

a papan (billboard)



Alat komunikasi ini juga dapat digunakan untuk menyiarkan pengumuman informasi kesehatan dengan menggunakan papan panjang atau sejenisnya.

2.6.3 Manfaat Media Edukasi

Penggunaan media dalam pendidikan kesehatan membantu proses penyampaian pesan yang dapat digunakan sebagai sarana pendidikan, sebagai fasilitas atau media dalam penyampaian dan penerimaan pesan - pesan Kesehatan pada masyarakat.

Manfaat media edukasi adalah :

1. Membantu mengatasi kendala dalam memahami informasi kesehatan yang disampaikan.
2. Mencapai sasaran lebih luas melalui perantara media.
3. Dapat membangkitkan minat subjek dalam menerima dan meneruskan pesan kepada orang lain.
4. Memudahkan petugas kesehatan dalam menyampaikan informasi Kesehatan.
5. Meningkatnya minat siswa terhadap informasi yang disampaikan (Maisyarah *et al.*, 2021).

2.7 Electronic Modul (E-Modul)

2.7.1 Defenisi E-Modul

E-Modul merupakan media berbasis teknologi multimedia yang sifatnya interaktif, yang dapat menampilkan gambar, video, animasi dan suara serta dilengkapi tes/kuis yang di sajikan dalam bentuk digital, dengan tampilan lebih menarik interaktif. (Wahyuni, Sari and Hurriyah, 2020).

E-Modul adalah penyajian materi belajar mandiri yang disusun secara sistematis ke dalam unit-unit pembelajaran kecil yang disajikan dalam bentuk elektronik. Belajar dengan E-Modul membantu siswa belajar secara mandiri atau dengan dukungan minimal dari seorang pendidik. Ketika proses pembelajaran tidak didominasi oleh pendidik, siswa dapat memahami materi lebih cepat dan mengukur penguasaan materi mereka secara mandiri.

Menurut (Mahardika *et al.*, 2022) E-modul berbasis *Web* dapat digunakan dalam dunia pembelajaran, penggunaan media pembelajaran *Web* terbukti efektif dalam meningkatkan pemahaman siswa , selain itu pemanfaatan multimedia dalam pembelajaran dapat menarik perhatian sehingga pesan yang disampaikan diterima dengan baik. Hal ini penting dalam proses



pembelajaran. Karena perhatian menimbulkan rangsangan dan motivasi belajar yang dapat meningkatkan konsentrasi siswa.

Sejalan dengan penelitian yang dilakukan (Darussalam, 2015) menyatakan E-modul interaktif berbasis *Web* dapat menciptakan proses pembelajaran yang lebih menarik, interaktif dan efektif serta dapat membangkitkan motivasi belajar siswa.

2.7.2 Kelebihan dan keterbatasan E-Modul

Kelebihan E-Modul berbasis web sebagai media pembelajaran memberikan beberapa kelebihan yaitu:

1. Siswa dapat belajar mandiri, lebih aktif dan dapat meningkatkan serta memperluas wawasan dan pengetahuan.
2. Meningkatkan minat dan motivasi serta kreativitas siswa untuk belajar. Tidak hanya mendengarkan materi dari guru tetapi siswa dapat mengamati dan mencoba.
3. E-modul berbasis *Web*, memiliki materi yang lebih banyak sehingga dapat dijadikan sumber untuk belajar.
4. E-Modul berbasis *Web* dapat di akses menggunakan komputer dan handphone dengan jaringan internet yang memadai (Wahyuni, Sari and Hurriyah, 2020) (Novitasari and Risdianto, 2022)

Terdapat kekurangan dari E-Modul berbasis *Web* yaitu dibutuhkan akses jaringan internet, dan kemampuan serta keterampilan pendidik dalam mendesain media.

2.7.3 Manfaat E-Model

Penggunaan teknologi digital dalam perawatan kesehatan, termasuk pemanfaatan aplikasi seluler atau e-modul, telah menjadi tren yang semakin populer dalam beberapa tahun terakhir. Aplikasi ini memungkinkan pasien untuk melacak gejala, memantau kepatuhan pengobatan, dan berkomunikasi dengan penyedia layanan kesehatan secara real-time (Hamelian et al., 2022). Dalam konteks perawatan kanker, khususnya bagi pasien yang menjalani kemoterapi, aplikasi seluler berpotensi untuk membantu mengelola efek samping dan meningkatkan kualitas hidup pasien.



ejumlah penelitian telah menunjukkan manfaat dari penggunaan aplikasi dalam pemantauan pengobatan kemoterapi. Studi oleh Egbring et al. menemukan bahwa aplikasi pemantauan gejala dapat memfasilitasi deteksi

dini efek samping kemoterapi, sehingga memungkinkan intervensi yang tepat waktu. Penelitian lain oleh Graetz et al. (2021) menunjukkan bahwa aplikasi pemantauan dapat membantu meningkatkan kepatuhan pasien terhadap regimen kemoterapi dan menurunkan tingkat keparahan gejala yang dialami. Selain itu, penggunaan e-modul atau aplikasi seluler dalam perawatan kanker juga dapat memberikan manfaat dalam hal edukasi dan dukungan bagi pasien serta keluarga mereka. Aplikasi ini dapat menyediakan informasi terkini tentang pengobatan, manajemen gejala, dan sumber daya pendukung lainnya (Hamelian et al., 2022). Hal ini dapat membantu meningkatkan pemahaman pasien tentang kondisi mereka dan mendorong keterlibatan yang lebih aktif dalam proses perawatan.

Namun, beberapa tantangan juga telah diidentifikasi dalam penggunaan aplikasi seluler untuk perawatan kanker. Jacobs et al. (2017) menemukan bahwa sebagian pasien cenderung menghentikan penggunaan aplikasi setelah periode waktu tertentu, yang dapat disebabkan oleh faktor-faktor seperti kurangnya motivasi, masalah teknis, atau keterbatasan dalam desain aplikasi. Selain itu, isu privasi data dan keamanan informasi juga menjadi pertimbangan penting dalam pengembangan dan implementasi aplikasi kesehatan (Hamelian et al., 2022). Untuk meningkatkan efektivitas dan adopsi aplikasi pemantauan kemoterapi, beberapa pendekatan telah diusulkan. Salah satunya adalah penggunaan model atau teori yang dapat membantu dalam merancang aplikasi yang user-friendly dan sesuai dengan kebutuhan pengguna. Misalnya, Model Penerimaan Teknologi (*Technology Acceptance Model*, TAM) dapat digunakan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang memengaruhi penerimaan dan penggunaan aplikasi oleh pasien (Jacobs et al., 2017).

2.8 Sistem Informasi

2.8.1 Konsep Dasar Informasi

Menurut Hutahaean (2015) sistem informasi adalah suatu sistem di dalam suatu organisasi yang mempertemukan kebutuhan pengelolaan transaksi harian, mendukung operasi, bersifat manajerial, dan kegiatan strategi dari suatu organisasi dan menyediakan pihak luar tertentu dengan laporan-laporan yang dibutuhkan.



Menurut Sutedjo & Oetomo (2002) sebagai kumpulan elemen yang saling berkaitan satu sama lain yang membentuk satu kesatuan untuk mengorganisasikan data, memproses dan menyimpan serta mendistribusikan

informasi.

2.8.2 Komponen Sistem Informasi

Stair menjelaskan bahwa sistem informasi berbasis komputer dalam suatu organisasi terdiri dari komponen-komponen berikut: (Harry, 2019)

- a. Perangkat keras, yaitu perangkat keras komponen untuk melengkapi kegiatan memasukkan data, memproses data, dan keluaran data.
- b. Perangkat lunak, yaitu program dan instruksi yang diberikan ke komputer.
- c. *Database*, yaitu kumpulan data dan informasi yang diorganisasikan sedemikian rupa sehingga mudah diakses pengguna sistem informasi.
- d. Telekomunikasi, yaitu komunikasi yang menghubungkan antara pengguna sistem dengan sistem komputer secara bersama-sama ke dalam suatu jaringan kerja yang efektif.
- e. Manusia, yaitu personel dari sistem informasi, meliputi manajer, analis, *programmer*, dan operator, serta bertanggung jawab terhadap perawatan sistem.

Dari pengertian sebelumnya maka dapat disimpulkan bahwa sistem informasi adalah suatu sistem yang dapat mengolah data menggunakan berbagai sumber daya menjadi informasi yang bermanfaat bagi penggunanya.

2.9 Kualitas Pelayanan

2.9.1 DeLone and McLean IS Model

DeLone and McLean IS Success Model Model yang dikembangkan oleh DeLone & McLean (1992) ini cepat mendapat tanggapan. Salah satu sebabnya adalah model mereka merupakan model yang sederhana tetapi dianggap cukup valid. Sebab yang lainnya adalah memang sedang dibutuhkan suatu model yang dapat menjadi acuan untuk membuat sistem teknologi informasi dapat diterapkan secara sukses di organisasi. Model yang baik adalah model yang lengkap tetapi sederhana. Model semacam ini disebut dengan model yang parsimoni. Berdasarkan teori-teori dan hasil-hasil penelitian sebelumnya yang telah dikaji, DeLone & McLean (1992) kemudian mengembangkan suatu model parsimoni yang mereka sebut dengan nama model kesuksesan sistem informasi DeLone dan

D&M IS SUCCESS Model) sebagai berikut ini. (DeLone and McLean,



ualitas sistem (*System Quality*)

ualitas informasi (*System Information*)

- c. Penggunaan (*Use*)
- d. Kepuasan pemakai (*User Satisfaction*)
- e. Dampak individual (*Individual Impact*)
- f. Dampak organisasi (*Organization Impact*)

Dalam konteks sistem informasi, DeLone dan McLean Model merupakan kerangka kerja yang digunakan untuk mengukur keberhasilan atau efektivitas suatu sistem informasi. Model ini mengidentifikasi enam dimensi kunci yang saling terkait dalam menentukan kesuksesan sistem informasi, salah satunya adalah kualitas pelayanan (*service quality*). Kualitas Pelayanan dalam DeLone dan McLean Model mengacu pada kualitas dukungan yang diberikan oleh departemen sistem informasi dan dukungan teknologi informasi (TI) kepada pengguna sistem. Dimensi ini menilai respon, akurasi, keandalan, kompetensi teknis, dan empati dari staf pendukung dalam memberikan layanan kepada pengguna (DeLone & McLean, 2003).

Beberapa aspek yang dipertimbangkan dalam mengukur kualitas pelayanan menurut model ini antara lain:

- 6. Responsivitas: Seberapa cepat dan tanggap staf pendukung dalam menanggapi permintaan atau keluhan dari pengguna.
- 7. Akurasi: Seberapa akurat dan dapat diandalkan informasi dan solusi yang diberikan oleh staf pendukung.
- 8. Keandalan: Konsistensi dan kehandalan layanan yang diberikan oleh staf pendukung.
- 9. Kompetensi Teknis: Tingkat keahlian dan pengetahuan teknis yang dimiliki oleh staf pendukung dalam menangani masalah atau pertanyaan yang diajukan pengguna.
- 10. Empati: Sejauh mana staf pendukung memahami kebutuhan pengguna dan memberikan perhatian yang baik.

Kualitas pelayanan yang baik dari departemen TI dan staf pendukung dapat meningkatkan kepuasan pengguna, yang pada gilirannya akan meningkatkan penggunaan dan manfaat yang diperoleh dari sistem informasi tersebut. Oleh karena itu, kualitas pelayanan menjadi salah satu faktor penting dalam menentukan keberhasilan implementasi dan penggunaan sistem informasi.



s aplikasi dalam pemantauan pengobatan kemoterapi dapat dilihat dari aspek berikut:

eningkatan Kepatuhan Pengobatan

- Aplikasi dapat membantu pasien untuk mengingat jadwal pengobatan, dosis obat, dan tindak lanjut yang diperlukan.
 - Fitur pengingat dan catatan dalam aplikasi dapat meningkatkan kepatuhan pasien terhadap regimen pengobatan kemoterapi (Graetz et al., 2021).
7. Deteksi Dini Efek Samping
- Aplikasi memungkinkan pasien untuk melacak dan melaporkan gejala atau efek samping secara real-time.
 - Pemantauan yang lebih ketat terhadap efek samping dapat membantu mendeteksi masalah sejak dini dan memungkinkan intervensi tepat waktu (Egbring et al., 2021).
8. Komunikasi dengan Penyedia Layanan Kesehatan
- Aplikasi dapat menyediakan saluran komunikasi langsung antara pasien dan tim perawatan mereka.
 - Pasien dapat mengirimkan laporan gejala atau mengajukan pertanyaan, sementara penyedia layanan dapat memberikan saran atau instruksi yang diperlukan (Lally et al., 2014).
9. Peningkatan Kualitas Hidup
- Dengan adanya pemantauan yang lebih baik, efek samping dapat dikelola dengan lebih efektif, sehingga mengurangi dampak negatif terhadap kualitas hidup pasien.
 - Aplikasi juga dapat memberikan informasi dan sumber daya pendukung yang relevan untuk membantu pasien mengatasi tantangan selama pengobatan (Graetz et al., 2021).
10. Pengumpulan Data dan Penelitian
- Data yang dikumpulkan melalui aplikasi dapat memberikan wawasan berharga tentang pola gejala, efek samping, dan respons terhadap pengobatan.
 - Informasi ini dapat digunakan untuk penelitian lebih lanjut dan perbaikan dalam manajemen perawatan kanker (Egbring et al., 2021).

Model kesuksesan ini didasarkan pada proses dan hubungan kausaldari dimensi-dimensi di model. Model ini tidak mengukur ke enam dimensi pengukuran sistem informasi secara independen tetapi mengukurnya secara terintegrasi dan satu mempengaruhinya yang lainnya.



Model DeLone & McLean (1992) dibangun berdasarkan teori dan hasil-hasil riset empiris sistem informasi yang telah dilakukan oleh beberapa peneliti di tahun 1970an dan 1980an. Sejak tahun itu, selama 10 tahun sampai tahun 2002 hampir 300 artikel di beberapa jurnal telah merujuknya dan menggunakan model tersebut. Kepopuleran model ini menunjukkan bukti yang kuat dari kebutuhan untuk mengintegrasikan penemuan- penemuan riset secara komprehensif di bidang sistem informasi.

Telah banyak perubahan peran dari sistem informasi selama 10 tahun sejak model Delone dan Mclean pertama kali dikenalkan. Dengan mengkaji lebih dari 100 artikel yang dipublikasikan di jurnal-jurnal sistem informasi terkenal seperti misalnya *Information System Research*, *Journal of Management Information System*, dan *MIS Quarterly* sejak tahun 1993, Delone & McLean (2003) memperbaiki modelnya dan mengusulkan model yang sudah dimutakhirkan terutama untuk digunakan di *e- commerce* yang merupakan aplikasi yang belum banyak muncul di model yang awal. Dari kontribusi-kontribusi penelitian-penelitian sebelumnya dan akibat perubahan-perubahan dari peran dan penanganan sistem informasi yang telah berkembang, Delone & McLean (2003) memperbarui modelnya dan menyebutnya sebagai model kesuksesan sistem informasi D&M diperbarui (updated D&M IS SUCCESS Model). Hal-hal yang diperbarui ini adalah sebagai berikut ini. (DeLone and McLean, 2003)

- a. Menambahkan dimensi kualitas pelayanan (*Service Quality*) sebagai tambahan dari dimensi-dimensi kualitas yang sudah ada, yaitu kualitas sistem (*System Quality*) dan kualitas informasi (*Information Quality*).
- b. Menggabungkan dampak individual (*Individual Impact*) dan dampak organisasional (*Organizational Impact*) menjadi satu variabel yaitu manfaat-manfaat bersih (*Net Benefits*). Tujuan penggabungan ini adalah untuk menjaga model tetap sederhana (*Parsimony*).
- c. Menambahkan dimensi minat memakai (*Intention to Use*) sebagai alternatif dari dimensi pemakaian (*Use*). Pengukuran dari pemakaian (*Use*) mempunyai banyak dimensi, seperti misalnya pemakaian sukarela atau wajib, mendapat informasi (*Informed*) atau tidak mendapat informasi (*Uninformed*), efektif lawan tidak efektif dan lainnya. Delone & McLean (2003) mengusulkan pengukuran alternatif, yaitu minat memakai (*Intention to Use*). Minat memakai adalah suatu sikap (*attitude*), sedang pemakaian (*Use*) adalah suatu perilaku (*Behavior*). Delone & McLean (2003) juga

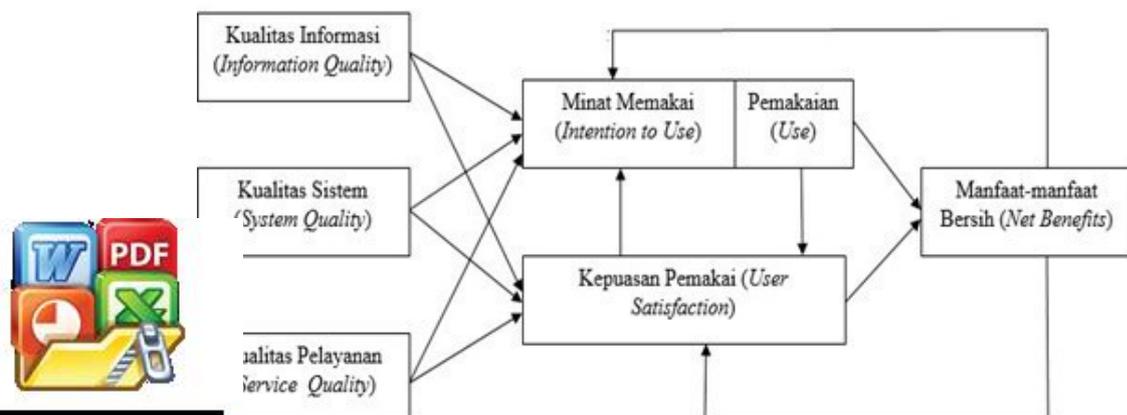


berargumentasi dengan mengganti pemakaian (*Use*) memecahkan masalah yang dikritik oleh Seddon (1997) tentang model proses lawan model kausal.

- d. Pemakaian (*Use*) dan kepuasan pemakai (*User Satisfaction*) sangat erat berhubungan. Pemakaian (*Use*) harus mendahului kepuasan pemakai (*User Satisfaction*) sebagai suatu proses, tetapi pengalaman yang positif karena menggunakan (*Use*) akan mengakibatkan kepuasan pemakai yang lebih tinggi sebagai suatu kausal. Secara sama, peningkatan kepuasan pemakai akan mengakibatkan peningkatan minat menggunakan (*Intention to Use*) dan kemudian akan menggunakan (*Use*).
- e. Jika manfaat-manfaat bersih (*Net benefits*) positif akan menguatkan minat memakai, dan menggunakan serta tingkat kepuasan pemakai. Umpan balik ini masih valid bahkan untuk manfaat-manfaat bersih yang negatif.

Model yang diperbarui mempunyai arah panah untuk mendemonstrasikan hubungan yang diusulkan antar dimensi-dimensi kesuksesan dalam bentuk proses, tetapi tidak menunjukkan arah hubungannya yang positif atau negatif dalam bentuk kausal. Sifat hubungan kausal seharusnya dihipotesiskan dalam konteks penelitian yang khusus. Misalnya, di suatu konteks, suatu sistem yang berkualitas tinggi akan diasosiasikan dengan menggunakan (*Use*) lebih tinggi, meningkatkan kepuasan pemakai dan menghasilkan manfaat-manfaat bersih positif. Untuk konteks ini, semua hubungan yang diusulkan adalah positif. Di konteks lain misalnya, penggunaan lebih banyak sistem informasi yang jelek akan diasosiasikan dengan kurang puasanya pemakai dan berakibat pada manfaat-manfaat bersih yang negatif. Asosiasi-asosiasi yang diusulkan ini akan berbentuk negatif. (DeLone and McLean, 2003)

Dari analisis ini, maka DeLone & McLean (2003) mengusulkan suatu model yang diperbarui yang tampak di gambar berikut ini (Mustakini, 2005).



Optimized using trial version
www.balesio.com

Gambar 9. Model Kesuksesan Sistem Informasi D&M (Delone & McLean,2003)

Berikut adalah penjelasan dari tiap dimensi ukuran dengan metode *IS SUCCESS*: (DeLone and McLean, 2003)

a. Kualitas Informasi (*Information Quality*)

Kualitas informasi dapat dilihat dari beberapa aspek yaitu *output* sistem informasi, menyangkut nilai, manfaat, relevansi dan urgensi atas informasi yang dihasilkan. Indikator yang digunakan untuk mengukur Kualitas Informasi diadaptasi dari penelitian livari yaitu keakuratan, tepat waktu, kegunaan informasi, mudah dipahami, kelengkapan (livari, 2005)

b. Kualitas Sistem (*System Quality*)

Kualitas sistem berarti kualitas dari kombinasi hardware dan software dalam sistem informasi. Fokus kualitas sistem ada pada performa dari sistem yang merujuk pada seberapa baik kemampuan perangkat keras, perangkat lunak, kebijakan, dan prosedur sistem informasi dalam menyediakan kebutuhan informasi bagi pengguna (DeLone & McLean, 1992). Indikator yang digunakan untuk mengukur kualitas sistem diadaptasi dari penelitian livari, yaitu kehandalan, akurasi data, waktu respon dan *turnover* cepat, mudah digunakan, dan konektivitas antar bagian

c. Kualitas Pelayanan (*Service Quality*)

Definisi kualitas pelayanan lebih difokuskan pada usaha untuk memenuhi kebutuhan dan keinginan pemakai serta ketepatan penyampaian untuk memenuhi harapan pemakai (Mustakini, 2005). Apabila pelayanan yang diterima melampaui harapan konsumen maka kualitas pelayanan dapat dikatakan sebagai kondisi yang ideal. Namun sebaliknya apabila kualitas pelayanan yang diterima oleh pemakai lebih rendah dari harapan maka kualitas pelayanan dapat dianggap buruk. Baik buruknya kualitas pelayanan bukan dilihat dari sisi penyedia layanan, namun berdasarkan sisipengguna sistem informasi. Indikator yang digunakan untuk mengukur kualitas pelayanan diadaptasi dari penelitian Delone dan McLean yaitu pelayanan yang cepat (*responsiveness*), pengetahuan yang baik (*reliability*), sikap peduli (*emphaty*), memberi solusi atas permasalahan (*assurance*), dan dibekali perlengkapan yang memadai (*tangible*) (Delone & McLean, 2003).



d. Pemakaian (*Use*)

Penggunaan informasi (*information use*) adalah penggunaan keluaran suatu sistem informasi oleh penerima. Banyak penelitian yang menggunakan proksi penggunaan laporan dari sistem informasi sebagai pengukur kesuksesan sistem informasi. Selain itu, beberapa peneliti juga menggunakan pengukuran penggunaan sistem (*system use*) sebagai pengukur kesuksesan SIM. Konsep penggunaan (*use*) dari suatu sistem dapat dilihat dari beberapa perspektif, yaitu penggunaan nyata (*actual use*), dan penggunaan persepsi (*perceived use*) atau penggunaan dilaporkan (*reported use*). Beberapa peneliti menggunakan penggunaannya nyata dengan mengukur banyaknya permintaan informasi dari manajer, atau dengan mencatat jumlah dari banyaknya waktu koneksi dari pemakai, atau jumlah penggunaan fungsi- fungsi komputer, jumlah catatan klien yang diproses, atau aktual biaya yang dibebankan untuk penggunaan komputer. Disamping penggunaan nyata, penggunaan persepsi atau penggunaan subyektif atau penggunaan dilaporkan sendiri juga banyak digunakan. Untuk penggunaan persepsi ini dilakukan dengan menggunakan daftar pertanyaan yang dijawab oleh manajer pemakai tentang penggunaan sistem informasi yang dianggap dilakukan olehnya. Tabel berikut ini menunjukkan beberapa pengukuran penggunaan (*use*) dan sistem informasi.

e. Kepuasan Pemakai (*User Satisfaction*)

Kepuasan pengguna didefinisikan sebagai pengguna yang percaya bahwa sistem informasi yang tersedia sesuai dengan informasi yang mereka butuhkan (Ives *et al.*, 1983). Kepuasan pengguna merupakan umpan balik yang dilakukan oleh pengguna setelah menggunakan sistem informasi (Mustakini, 2005). Sikap pengguna atas sistem informasi dapat dijadikan sebagai kriteria yang subjektif atas sejauh mana rasa suka pengguna pada sistem yang digunakan. Suatu sistem informasi dikatakan mengalami kegagalan disebabkan ketidak-mampuan suatu sistem informasi dalam memenuhi ekspektasi pemakai. Sehingga dalam perencanaan sistem informasi harus mampu melakukan prediksi hasil sejak awal agar saat memasuki tahap pengembangan sistem informasi dapat berjalan dengan lancar. Indikator yang digunakan untuk mengukur kepuasan penggunaan adaptasi dari penelitian Delone dan McLean yaitu kepuasan menyeluruh,



kepuasan informasi, kesenangan, kepuasan komponen pendukung dan kegunaan (Delone & McLean, 2003)

f. Manfaat Bersih (*Net Benefit*)

Hasil bersih yang Didapat (*Net Benefit*) adalah hasil bersih atau keuntungan yang dirasakan oleh individu dan juga organisasi setelah menerapkan sistem informasi. Penelitian yang dilakukan oleh Davis (1989) menggunakan lima dari enam item yang diadaptasi dari ukuran persepsi kegunaan (*perceived usefulness*) yakni: *speed of accomplishing task, job performance, effectiveness, ease of job, dan usefulness in work.*

2.10 Efektifitas

Kata efektifitas berasal dari kata dasar efektif yang berasal dari Bahasa Inggris yaitu *effective*. Menurut Gedean A.G (1991) Efektifitas mengacu pada hubungan antara hasil yang diharapkan dengan hasil yang diperoleh. Mc David, J dan Hawton, L (2006) mengungkapkan efektifitas adalah program mencapai hasil yang diharapkan, dan melaksanakan suatu program untuk memenuhi kebutuhan kelompok pemangku kepentingan dimana ia menjadi sasaran. Dari beberapa pendapat maka dapat diambil kesimpulan bahwa efektifitas merupakan ukuran yang digunakan untuk mengetahui seberapa besar hasil yang sebenarnya diperoleh dalam sebuah layanan atau program ataupun sistem sehingga dapat dikatakan berhasil atau mencapai suatu tujuan yang sesuai dengan harapan yang diinginkan. Konsep efektifitas dapat digunakan dalam upaya mengevaluasi suatu program, layanan ataupun suatu sistem yang ditetapkan di suatu organisasi ataupun institusi termasuk juga sarana internet mobile berbasis Web (Im-Chemo). (Mutia Ajeng, 2018).

2.11 Aplikasi Im-Chemo

Perkembangan teknologi informasi saat ini sangat signifikan. Salah satu wujud perkembangan teknologi adalah seperangkat komputer dengan jaringan yang mampu menghubungkan komputer satu dengan komputer lainnya. Sejak tahun 1970 teknologi di Indonesia terus berkembang secara bertahap. (Mutia Aiena. 2018)



engan berkembangnya waktu pada era sekarang komputer sudah tidak j dahulu setelah terciptanya smartphone. Telepon pintar atau smartphone mewakili komputer secara keseluruhan maupun lebih. Dalam smartphone

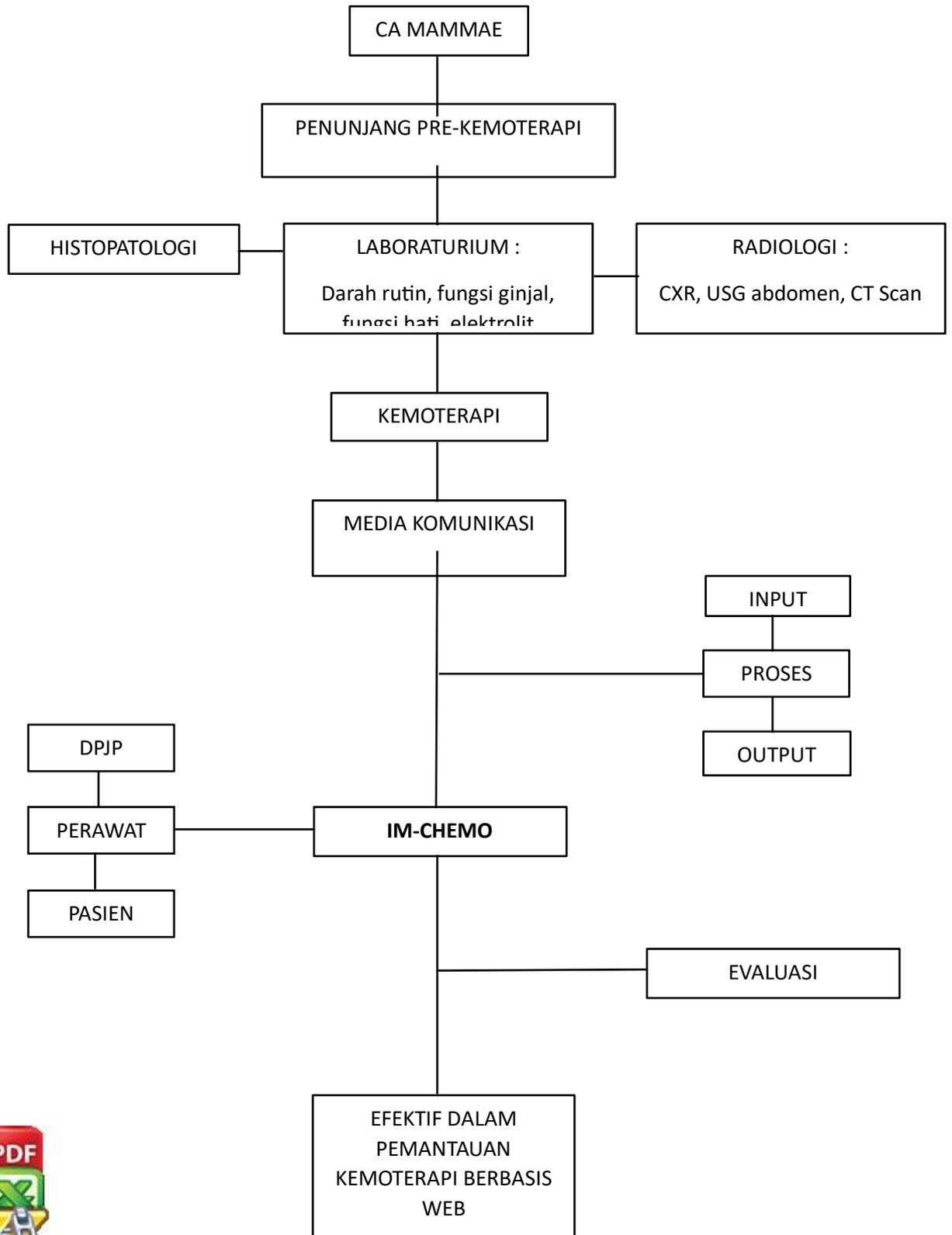
terdapat berbagai macam jenis aplikasi yang dapat mempermudah hidup manusia. Marketer menjelaskan bahwa pada tahun 2017 pengguna smartphone mencapai angka 39,9% dari total populasi penduduk di Indonesia, jumlah tersebut ternyata mengalami kenaikan yang signifikan sebanyak 4,8% dari total penduduk di Indonesia. Selain Indonesia presentase pengguna smartphone di dunia mencapai angka 81% hingga mencapai angka 100 miliar pengguna smartphone. Melihat bumingnya smartphone maka penciptaan berbagai macam aplikasipun terjadi. Sebagian besar aplikasi yang dibuat bertujuan untuk mempermudah hidup manusia. (Mutia Ajeng, 2018)

Universitas Hasanuddin Makassar sebagai salah satu lembaga pendidikan di Indonesia yang berkomitmen untuk membangun sistem informasi manajemen kampus yang handal dan *go online*, serta menciptakan manajemen sistem kampus yang terkomputerisasi. Salah satunya membangun sistem informasi akademik sebagai sub-bagian dari sistem informasi perguruan tinggi yang pengelolaan dan pengembangannya di bawah tanggung jawab departemen Bedah Unhas. Harapannya pengembangan aplikasi ini dapat memberikan keefektifan dalam mencapai informasi dan efisien dalam melakukan pelayanan kesehatan.

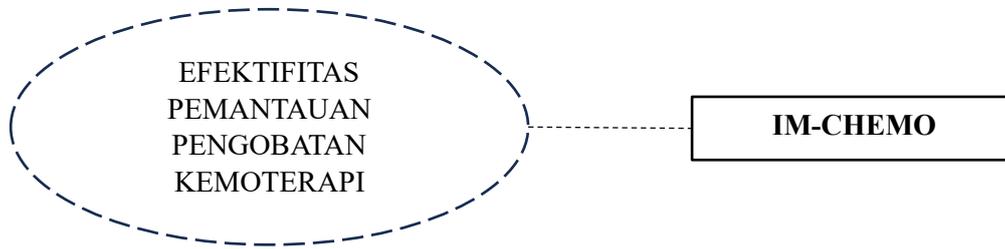


Optimized using
trial version
www.balesio.com

2.11 Kerangka Teori



2.12 Kerangka Konsep

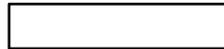


Keterangan :

Variabel Independent/Bebas =



Variabel Dependent/Terikat =



2.13 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan kerangka konsep diatas, maka hipotesis penelitian adalah sebagai berikut: Im-chemo berbasis Web efektif dalam pemantauan pengobatan kemoterapi pada pasien kanker payudara di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar.





Optimized using
trial version
www.balesio.com

2.14 Definisi Operasional

Tabel 6. Defenisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Alat ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
Variabel Independen				
1 Internet mobile berbasis Web (Im-Chemo)	Im-Chemo merupakan media berbasis teknologi multimedia yang sifatnya interaktif, yang dapat menampilkan gambar, video, animasi dan suara serta dilengkapi tes/kuis yang di sajikan dalam bentuk digital, dengan tampilan lebih menarik interaktif. (Wahyuni, Sari and Hurriyah, 2020).	Instrumen uji kelayakan: 1.Validasi 2.Riliabilitas	- Valid jika r hitung > r table - Riliabel jika nila Alpha Cronbach >0.70	Ordinal
Variabel Dependen				
1 Efektifitas pemantauan pengobatan kemoterapi	Kata efektivitas berasal dari kata dasar efektif yang berasal dari Bahasa Inggris yaitu effective. Menurut Gedean A.G.(1991) Efektivitas mengacu pada hubungan antara hasil yang diharapkan dengan hasil yang diperoleh. Mc David,J dan Hawtorn, L (2006) mengungkapkan efektivitas adalah program mencapai hasil yang diharapkan, dan melaksanakan suatu program untuk memenuhi kebutuhan kelompok pemangku kepentingan di mana ia menjadi sasaran. Dari beberapa pendapat maka dapat diambil kesimpulan bahwa efektifitas merupakan ukuran yang digunakan untuk mengetahui seberapa besar hasil yang sebenarnya diperoleh dalam sebuah layanan atau program ataupun sistem sehingga dapat dikatakan berhasil atau mencapai suatu tujuan yang sesuai dengan harapan yang diinginkan	Kuesioner DeLone and McLean	Skala likert dengan 1. Sangat setuju: 5 2. Setuju: 4 3. Ragu-ragu: 3 4. Tidak setuju: 2 5. Sangat tidak Setuju: 1	Ordinal

