

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Kanker merupakan penyakit yang ditandai dengan kerusakan dalam mekanisme kontrol normal yang mengatur kelangsungan hidup sel, proliferasi, dan diferensiasi. Sel kanker mempertahankan kemampuan untuk menjalani siklus proliferasi berulang serta bermigrasi ke tempat yang jauh di tubuh untuk menjajah berbagai organ dalam proses yang disebut metastasis. Sel tumor induk mampu mengekspresikan *clonogenic* (pembentuk koloni), yang ditandai dengan kelainan kromosom dan mencerminkan ketidakstabilan genetika, serta mengarah secara progresif dalam pemilihan *subclones* yang dapat bertahan hidup di lingkungan multiseluler dari tuan rumah. Ketidakstabilan genetika ini juga memungkinkan mereka untuk menjadi resisten terhadap kemoterapi dan radioterapi (Chu dan Sartorelli, 2014).

Menurut *International Agency for Research on Cancer* (IARC) pada tahun 2012 kanker payudara adalah kanker kedua yang paling umum di dunia dan merupakan kanker yang paling sering terjadi di kalangan wanita dengan perkiraan 1,67 juta kasus kanker baru yang didiagnosis pada tahun 2012 (25% dari semua jenis kanker). Kanker payudara merupakan kanker yang paling umum terjadi pada wanita di negara yang kurang berkembang dengan kasus yang lebih banyak pada negara yang kurang berkembang (883.000 kasus) daripada di negara yang berkembang (794.000 kasus). Kanker payudara menempati urutan kelima penyebab kematian akibat kanker secara keseluruhan (522.000 kematian) dan merupakan penyebab paling sering kematian akibat kanker pada wanita di negara kurang berkembang (324.000 kematian, 14,3% dari total), dan merupakan penyebab kedua kematian akibat kanker di negara yang lebih maju (198.000 kematian, 15,4%) setelah kanker

paru-paru. Saat ini penyakit tidak menular, termasuk kanker menjadi masalah kesehatan utama baik di dunia maupun di Indonesia. Di Indonesia, berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2013 prevalensi tumor/kanker di Indonesia adalah 1,4 per 1000 penduduk, atau sekitar 330.000 orang. Berdasarkan laporan profil kanker WHO, kanker payudara merupakan penyumbang insidens kanker pada perempuan tertinggi di Indonesia, diikuti kanker serviks-uteri, kolorektal, dan ovarium. Kanker payudara merupakan penyebab pertama kematian karena kanker pada perempuan (21,4%) (WHO, 2014).

Kanker payudara adalah saat sel-sel di bagian payudara tumbuh melebihi batas normal atau tidak terkendali. Sel-sel tersebut biasanya berbentuk tumor seperti terdapat benjolan dan dapat dilihat melalui pemeriksaan *x-ray*. Kanker payudara dapat bermetastasis ke bagian tubuh lain ketika jaringan kanker sudah semakin banyak. Kanker payudara dapat terjadi pada hampir seluruh wanita tidak terkecuali pada pria (ACS, 2017). Kanker payudara dapat disebabkan karena berbagai faktor, antara lain yaitu obesitas dan perubahan genetik. Peningkatan densitas payudara, konsumsi alkohol yang tinggi, *nulliparity*, *post menopausal obesity*, terapi penggantian hormon, dan asupan energi total yang tinggi dapat meningkatkan risiko terkena kanker payudara (Weir *et al.*, 2007).

Sebagian besar keganasan pada payudara adalah adenokarsinoma, yang merupakan lebih dari 95% kanker payudara. *Invasive Ductal Carcinoma* (IDC) adalah bentuk paling umum dari kanker payudara invasif dan menyumbang 55% kejadian kanker payudara setelah diagnosis. Karsinoma payudara berasal dari segmen yang sama dengan *Terminal Duct Lobular Unit* (TDLU). Secara umum, karsinoma payudara terbagi menjadi *Ductal Carcinoma In Situ* (DCIS) dan IDC. DCIS adalah proliferasi intraductal non-invasif pada sel epitel yang terbatas yang berpotensi menjadi

ganas pada *Duct* dan *Lobules*. Karsinoma invasif mengacu pada proliferasi sel neoplastik ganas di jaringan payudara, yang telah menembus *Duct Wall* menjadi stroma. Karsinoma invasif dan karsinoma in situ diklasifikasikan sebagai duktal dan lobular berdasarkan lokasi asal tumor. Kanker yang berasal dari saluran (*duct*) dikenal sebagai karsinoma duktal, sedangkan yang berasal dari lobulus (*lobules*) dikenal sebagai karsinoma lobular. Namun, sekarang ditemukan bahwa variasi pertumbuhan tumor semacam ini tidak terkait dengan situs atau sel asal, tapi mungkin ada perbedaan dalam biologi sel tumor: apakah sel tumor mengekspresikan E-cadherin atau tidak (Makki, 2015).

Tanda dan gejala yang paling sering muncul yang menyebabkan wanita mencari pengobatan adalah benjolan pada payudara dan merupakan persentase karsinoma payudara yang paling umum. Haagensen (2014) (mengamati bahwa 65% dari 2.198 kasus kanker payudara yang diidentifikasi sebelum penggunaan skrining mamografi dapat ditunjukkan dari massa payudara. Nyeri payudara, perubahan ukuran dan bentuk payudara, pelepasan puting susu, dan perubahan penampilan kulit adalah gejala karsinoma yang jarang terjadi (Morrow, 2014). Beberapa tindakan untuk melakukan deteksi dini terjadi kanker payudara menurut Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran tentang Kanker Payudara (2015) yaitu periksa payudara sendiri (SADARI), periksa payudara klinis (SADANIS) dan mamografi skrining.

Pemberian kemoterapi sebagai salah satu modalitas terapi kanker yang telah terbukti dapat memperbaiki hasil pengobatan kanker, baik untuk meningkatkan angka kesembuhan, ketahanan hidup, maupun masa bebas penyakit dan kualitas hidup penderita. Namun kemoterapi juga membawa serta berbagai efek samping dan komplikasi. Toksisitas hematologi merupakan efek samping pemberian kemoterapi yang paling sering ditemukan, dibandingkan dengan efek toksik terhadap sistem lain. Sel - sel

eritroid, mieloid, dan megakariosit dari sumsum tulang sangat rentan terhadap kerusakan yang disebabkan oleh obat-obat antineoplastika. Granulositopenia (leukopenia, neutropenia) dan trombositopenia merupakan efek samping yang sering terjadi pada pemberian obat antitumor dan didapatkan pada semua kemoterapi kombinasi yang efektif (Anonim, 2006).

Terapi yang digunakan dalam pengobatan *Breast cancer* dapat dibagi menjadi terapi lokal dan terapi sistemik. Terapi lokal yang diberikan yaitu terapi pembedahan dan radioterapi, sedangkan untuk terapi sistemik berupa kemoterapi, terapi hormon, terapi target, terapi imun, terapi komplementer dan terapi genetika (PNPK, 2015). Menurut *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (2015), penatalaksanaan kemoterapi lini pertama dalam pengobatan *breast cancer* adalah golongan *Anthracycline* seperti doxorubicin dikombinasi dengan golongan *Taxane* seperti paclitaxel.

Kemoterapi dianjurkan pada sebagian besar kanker payudara untuk jenis *triple-negative*, kanker payudara HER2-positif dan tumor HER2-negatif luminal yang berisiko tinggi. Manfaat absolut dari kemoterapi lebih terasa pada tumor ER-negatif karena pada tumor ER-positif, kemoterapi berpengaruh sebagian pada induksi kegagalan ovarium. Penambahan golongan *taxane* meningkatkan efikasi dari kemoterapi, terlepas dari faktor usia, status nodal, ukuran atau tingkatan tumor, ekspresi reseptor steroid atau penggunaan tamoxifen, namun dengan risiko peningkatan toksisitas non-jantung. Beberapa data menunjukkan bahwa penggunaan urutan *taxane-anthracycline* lebih efektif daripada penggunaan urutan *anthracycline-taxane* yang digunakan sejak terdahulu. Secara keseluruhan, rejimen kemoterapi berdasarkan *anthracycline* dan *taxane* mengurangi tingkat kematian akibat kanker payudara sekitar sepertiga (Senkus *et al.*, 2015).

Paclitaxel adalah senyawa diterpenoid yang mengandung cincin *taxane* beranggota delapan kompleks sebagai nukleusnya. Rantai samping

yang terkait dengan cincin *taxane* di C13 esensial karena memiliki aktivitas antikanker. Paclitaxel mengikat pada tubulin yang merupakan komponen protein mikrotubulus, sekaligus mempromosikan penyusunan dan pembongkaran tubulin untuk membentuk mikrotubulus stabil dan yang tidak berfungsi. Stabilisasi mikrotubulus menghambat sel dalam fase M dari siklus sel, meng-inhibisi pembelahan sel dan menyebabkan kematian sel. Paclitaxel bertindak sebagai agen radiosensitisasi dengan cara memblokir sel pada fase G2 dan paclitaxel juga berfungsi sebagai immunosupresan (BCCA, 2018).

Pada terapi dengan golongan *taxane*, paclitaxel telah menjadi komponen utama rejimen untuk mengobati kanker metastatik ovarium, payudara, paru-paru, GI, kepala dan leher. Paclitaxel diberikan melalui infus 3 jam dengan dosis 135-175 mg/m² setiap 3 minggu atau sebagai infus 1 jam 80-100 mg/m² setiap minggu. Efek samping dari penggunaan paclitaxel sebagai terapi pengobatan kanker yang paling sering terjadi adalah mual, muntah, myelosupresi, arthralgia, myalgia, neuropati perifer, dan reaksi hipersensitifitas (Goodman & Gilman, 2012).

Dari penelitian yang dilakukan mengenai perbandingan efisiensi efek dari pemberian paclitaxel + bevacizumab dan paclitaxel tunggal pada pasien *metastatic breast cancer* yang dibandingkan dengan *overall survival* (OS), *progression-free survival* (PFS), *objective response rate* (ORR), dan toksisitas dari pengobatan, menunjukkan hasil paclitaxel + bevacizumab memperpanjang PFS, tetapi menunjukkan hasil *Overall survival* yang sama saat dibandingkan dengan pemberian paclitaxel tunggal. Namun pada pemberian paclitaxel + bevacizumab meningkatkan risiko terjadinya hipertensi kelas 3 atau 4, proteinuria, sakit kepala, iskemia serebrovaskular, dan infeksi dibandingkan pada pasien yang menerima paclitaxel tunggal (Miller *et al.*, 2007).

Dari penelitian yang dilakukan mengenai efek dari pemberian kemoterapi golongan *Anthracycline* (doxorubicin) dan *Taxane* (paclitaxel), Pada pasien dengan *metastatic breast cancer* (MBC) yang dibandingkan agen sitotoksik lainnya golongan antitubulin (vinorelbine, ixabepilone, eribulin), antimetabolit (capecitabine, gemcitabine), *topoisomerase I inhibitors* (irinotecan), analog platinum (cisplatin, carboplatin), and *liposomal doxorubicin preparations*. Hasil dari percobaan yang menunjukkan tidak ada keunggulan dari aspek *overall survival* untuk kemoterapi kombinasi dalam *setting* ini, menunjukkan bahwa agen sitotoksik tunggal yang seharusnya digunakan, kecuali pada pasien dengan penyakit progresif cepat dan / atau beban tumor yang tinggi (Andreopoulou dan Sparano, 2014).

Berdasarkan data di atas, maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui profil penggunaan paclitaxel serta toksisitas yang terjadi terhadap pasien *breast cancer*, kemampuan dalam mengelola toksisitas sangat penting untuk keberhasilan kemoterapi kanker, sehingga dapat dicapai efek terapi yang maksimal, salah satunya dengan memperhatikan toksisitas dalam pengobatan. Penelitian ini dilakukan di Rumkital Dr. Ramelan Surabaya, karena rumah sakit tersebut merupakan rumah sakit yang diakui oleh pemerintah, terakreditasi dengan hasil yang memenuhi standar pelayanan rumah sakit di Surabaya.

1.2. Rumusan Masalah

Bagaimana profil penggunaan paclitaxel sebagai obat anti kanker untuk pengobatan *breast cancer* di Rumkital Dr. Ramelan Surabaya?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui profil penggunaan paclitaxel sebagai obat anti kanker dengan harapan dapat mendapatkan pengobatan yang aman di Rumkital Dr. Ramelan Surabaya.

1.3.2. Tujuan Khusus

Mengetahui pola penggunaan paclitaxel meliputi dosis, lama pemberian, serta interval pemberian yang dihubungkan dengan data klinik dan data laboratorium atau rekam medik pasien di Rumkital Dr. Ramelan Surabaya.

1.4. Manfaat Penelitian

1. Sebagai bahan pertimbangan bagi praktisi klinis dan farmasi dalam menentukan pemilihan obat dan dosis pada saat melakukan pelayanan farmasi klinik.
2. Sebagai bahan masukan dan informasi terkait gambaran terapi serta yang mencakup dalam hal tersebut meliputi toksisitas yang terjadi dalam pengobatan kemoterapi *breast cancer* di Rumkital Dr. Ramelan Surabaya.
3. Mengetahui gambaran terapi yang diberikan serta yang mencakup dalam hal tersebut seperti toksisitas yang terjadi dari kemoterapi paclitaxel pada *breast cancer*, sehingga farmasis dapat melakukan asuhan kefarmasian dan bekerja sama dengan profesi kesehatan lain.
4. Hasil dari penelitian ini, dapat menjadi sumber informasi kepada praktisi lain dan masyarakat umum serta menjadi acuan untuk melakukan penelitian lanjutan dengan variabel yang berbeda.