

LITERATURE REVIEW : PERKEMBANGAN PENGOBATAN KEMOTERAPI KANKER PAYUDARA

Wulan¹, Dewi Yuliana^{2*}

^{1,2}Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Sulawesi Selatan

*Corresponding author:

Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Sulawesi Selatan

Email: dewi.yuliana@umi.ac.id

ABSTRACT

Breast cancer is a condition where cells lose control and normal mechanisms, resulting in abnormal, fast and uncontrolled cell growth that occurs in the breast. Breast cancer is the most feared disease by women. One of the treatments is chemotherapy. The purpose of this study is to find out how the development of breast cancer chemotherapy treatment. The research method is that this study uses literature reviews, in searching literature sourced from 2 databases (Pubmed and Google Scholar) using keywords according to the theme. In contrast to previous research, this study focuses on the development of the latest breast cancer chemotherapy treatments. The amount of literature used is 13 journal articles. Where the results obtained that chemotherapy treatment for breast cancer have developed where monoclonal antibody therapy and gene therapy have been proven to increase disease-free hope rates in breast cancer patients.

Keywords: : Breast Cancer; Chemotherapy; Monoclonal Antibodies; Gene Therapy

ABSTRAK

Kanker payudara adalah suatu keadaan dimana sel-sel kehilangan kendali dan mekanisme normalnya, sehingga terjadi pertumbuhan sel yang tidak normal, cepat dan tidak terkendali yang terjadi pada payudara. Kanker payudara merupakan penyakit yang paling ditakuti oleh wanita. Salah satu penatalaksanaannya yaitu kemoterapi. Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui bagaimana perkembangan pengobatan kemoterapi kanker payudara. Adapun metode penelitian yaitu penelitian ini menggunakan literature review, dalam pencarian literatur bersumber dari 2 database (Pubmed dan Google Scholar) menggunakan kata kunci sesuai dengan tema. Berbeda dengan penelitian sebelumnya, pada penelitian ini berfokus pada perkembangan pengobatan kemoterapi kanker payudara terbaru. Adapun jumlah literatur yang digunakan yaitu sebanyak 13 artikel jurnal. Dimana hasil yang didapatkan bahwa pengobatan kemoterapi kanker payudara sudah berkembang dimana ditemukan terapi antibodi monoklonal dan terapi gen yang telah terbukti meningkatkan angka harapan bebas penyakit pada pasien kanker payudara.

Kata kunci: Kanker Payudara; Kemoterapi; Antibodi Monoklonal; Terapi Gen

PENDAHULUAN

Kanker merupakan penyakit yang tidak menular yang menjadi beban kesehatan di seluruh dunia, ditandai dengan adanya sel-sel abnormal yang dapat berkembang tanpa kendali dan memiliki kemampuan untuk menyerang dan berpindah antar sel dan jaringan tubuh. Salah satu jenis penyakit kanker yang paling ditakuti oleh wanita yaitu kanker payudara. Kanker payudara adalah keganasan yang berasal dari sel kelenjar, saluran kelenjar dan jaringan penunjang payudara, tidak termasuk kulit payudara [1].

Menurut Globocan 2018 dari World Health Organization (WHO) menunjukkan kasus kanker yang paling banyak terjadi di Indonesia adalah kanker payudara, yaitu sebanyak 58.256 kasus atau 16,7% dari total 348.809 kasus kanker. Kanker serviks merupakan jenis kanker kedua yang paling banyak terjadi di Indonesia sebanyak 32.469 kasus atau 9,3% dari total kasus. Kementerian Kesehatan (Kemenkes) menyatakan, angka kanker payudara di Indonesia mencapai 42,1 orang per 100 ribu penduduk. Rata-rata kematian akibat kanker ini mencapai 17 orang per 100 ribu penduduk [2].

Diperoleh data dari Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan menyatakan bahwa kasus kanker payudara di kota Makassar pada tahun 2012 berjumlah 671 kasus, yang diantaranya terdapat 337 kasus baru, 319 kasus lama, dan 15 kasus kematian. Pada tahun 2014, kasus kanker payudara di Makassar mengalami kenaikan yaitu sebanyak 1.181 kasus, yang mana terdapat 339 kasus baru, 830 kasus lama, dan 1 kasus kematian. Adapun kelompok umur yang menderita kanker payudara di Makassar selama tahun 2014, yaitu kelompok umur 18-24 tahun sebanyak 46 kasus, umur 25-34 tahun berjumlah 122 kasus, umur 35-44 tahun sebanyak 244 kasus, umur 45-54 tahun sebanyak 280 kasus, umur 55-64 tahun berjumlah 215 kasus, umur 65-74 tahun berjumlah 153 kasus dan umur diatas 75 tahun berjumlah 119 kasus [3].

Kanker payudara (*Carcinoma mammae*) adalah tumor ganas yang berasal dari jaringan payudara, epitel duktus dan lobulusnya. *Carcinoma mammae* disebabkan oleh kondisi sel yang kehilangan kendali dan mekanisme normalnya, sehingga menyebabkan sel mengalami pertumbuhan yang tidak normal, cepat dan tidak terkendali. Kanker payudara adalah kanker yang paling sering didiagnosis pada wanita, terhitung lebih dari satu dari sepuluh diagnosis kanker baru setiap tahun. Ini adalah penyebab utama kedua kematian akibat kanker pada wanita di seluruh dunia [4].

Salah satu penatalaksanaan kanker payudara yang dapat dilakukan adalah dengan kemoterapi. Kemoterapi yaitu proses pengobatan antikanker dengan menggunakan obat-obatan yang bertujuan untuk membunuh, menghancurkan atau memperlambat pertumbuhan sel-sel kanker yang masih tersisa didalam tubuh dan tidak bisa dijangkau oleh tindakan pembedahan.

Efek samping kemoterapi tidak hanya menghancurkan sel-sel kanker tetapi juga menyerang sel-sel yang sehat, terutama sel-sel yang membelah dengan cepat. Kemoterapi dapat diberikan melalui injeksi vena atau pun konsumsi oral. Kemoterapi diberikan selama beberapa bulan disertai dengan waktu jeda untuk pemulihan. Pemberian obat kemoterapi biasanya diberikan lebih dari satu obat (kemoterapi kombinasi) karena efektifitasnya yang lebih tinggi dibandingkan penggunaan satu obat [5].

Dalam kemoterapi, sitostatik yang digunakan untuk merusak DNA (asam deoksiribonukleat) atau bertindak sebagai penghambat umum pembelahan sel. Kemoterapi dapat menyebabkan efek samping seperti rambut rontok, kulit menghitam, susah menelan, makan tidak enak, mual, muntah, dan rasa nyeri [6].

Penelitian ini dilakukan dengan *literature review* yang bertujuan untuk mengetahui bagaimana perkembangan pengobatan kemoterapi kanker payudara.

METODE PENELITIAN

Metode penelitian yang digunakan yaitu *literature review*. Metode *literature review* merupakan bentuk penelitian yang dilakukan melalui penelusuran dengan membaca berbagai sumber media online yang berkaitan dengan pembahasan penelitian untuk menjawab permasalahan yang ada. Pencarian jurnal dilakukan pada bulan Juni-Juli 2023.

Adapun referensi acuan yang saya gunakan yaitu R. L. B. Costa, “*Clinical development of immunotherapies for HER2 + breast cancer: a review of HER2-directed monoclonal antibodies and beyond*”. Pencarian pada *literature review* menggunakan dua database yang memiliki kriteria berkualitas tinggi dan sedang, meliputi *Pubmed* dan *Google Scholar*. Untuk *Pubmed* dengan kata kunci *Development of Breast Cancer Chemotherapy Treatment* dan untuk *Google Scholar* dengan kata kunci Perkembangan pengobatan kemoterapi kanker payudara. Adapun kriteria inklusi yaitu a) studi berfokus pada perkembangan kemoterapi pengobatan kanker payudara, b) membahas tentang kemoterapi kanker payudara, c) tahun publikasi 2015-2023, d) menggunakan bahasa indonesia dan bahasa inggris, dan untuk kriteria eksklusi yaitu a) studi yang membahas tentang kanker payudara, b) tidak membahas tentang kemoterapi kanker payudara, c) tahun publikasi dibawah 2015, d) tidak menggunakan bahasa indonesia dan bahasa inggris.

Penelitian ini mendapatkan 100 jurnal yang sesuai dengan kata kunci. Kemudian dilakukan skrining melalui judul dan abstrak yang sesuai dengan tema *literature review* sesuai dengan kriteria inklusi dan didapatkan 13 artikel jurnal yang bisa digunakan dalam *literature review*.

HASIL DAN DISKUSI

SADARI (Pemeriksaan Payudara Sendiri). Pemeriksaan Payudara Sendiri (SADARI) merupakan salah satu cara yang efisien dan efektif sebagai pendeteksi dini kanker payudara selain mamografi. SADARI adalah upaya atau pemeriksaan payudara sendiri secara manual yang dilakukan wanita untuk mendeteksi lebih dini kanker payudara. Tujuan SADARI ialah untuk mengetahui apakah terdapat benjolan pada payudara atau tidak. Waktu melakukan SADARI dianjurkan pada 7-10 hari setelah menstruasi. Setiap wanita dianjurkan untuk melakukan SADARI untuk mengurangi risiko terjadinya kanker payudara secara dini [7].

Penatalaksanaan Kanker Payudara. (1) Pembedahan. Pembedahan dilakukan untuk membuang tumor, namun tidak semua stadium kanker bias disembuhkan dengan cara pembedahan ini. Semakin dini kanker ditemukan maka kemungkinan sembuh lebih besar, jenis pembedahan yang dilakukan antara lain: a. Mastektomi yaitu pengangkatan payudara. b. Pengangkatan kelenjar getah bening pada ketiak dilakukan pada penderita yang sel kankernya sudah menyebar namun besarnya masih kurang dari 2,5 cm [8]. **(2) Terapi Radiasi.** Terapi radiasi melibatkan penggunaan sinar-X atau sinar gamma berenergi tinggi yang menargetkan tumor atau situs tumor pasca operasi. Radiasi ini sangat efektif dalam membunuh sel kanker yang mungkin tersisa setelah operasi atau muncul kembali di tempat tumor diangkat. Terapi radiasi untuk kanker payudara biasanya dilakukan setelah pembedahan dan merupakan komponen integral dari terapi konservasi payudara. Dosis radiasi harus cukup kuat untuk memastikan pemusnahan sel kanker. Perawatan biasanya diberikan selama 5 sampai 7 minggu, dilakukan 5 hari seminggu. Setiap perawatan memakan waktu sekitar 15 menit. **(3) Kemoterapi.** Kemoterapi adalah penggunaan obat anti kanker untuk mengobati sel kanker. Perawatan khusus untuk kanker payudara akan didasarkan pada; kesehatan secara keseluruhan, riwayat medis, usia (apakah ada menstruasi atau tidak), jenis dan stadium kanker, toleransi terhadap pengobatan dan prosedur tertentu dan lain-lain. Perawatan kemoterapi seringkali diberikan dalam siklus, perawatan untuk jangka waktu tertentu, diikuti dengan periode pemulihan, lalu perawatan lainnya [9]. **(4) Adjuvan.** Kemoterapi Adjuvant, yaitu kemoterapi yang diberikan sesudah tindakan operasi atau radiasi. Tindakan ini ditujukan untuk menghancurkan sel-sel kanker yang masih tersisa atau metastasis kecil. Pada dasarnya adalah bagian dari operasi kuratif. Karena banyak tumor pada waktu pra-operasi sudah memiliki mikro-metastasis di luar lingkup operasi, maka setelah lesi primer dieksisi tumor tersisa akan tumbuh semakin pesat, kepekaan terhadap obat bertambah [10].

Regimen Kemoterapi. Menurut Ulfa, N.M, Kusumo, G.G., Zulfa, L.M, 2018 ada beberapa jenis regimen kemoterapi, yaitu regimen kemoterapi *first line* (**Tabel 1**), *second line*

(Tabel 2), dan *third line*. Golongan obat kemoterapi yang lebih baru seperti vinorelbine, gencitabine, capecitabine merupakan terapi lini ketiga (*third line*) kemoterapi. Pada penderita yang berisiko tinggi untuk kambuh sebaiknya diberikan golongan taxan [11].

Advance terbaru dalam pengobatan kanker payudara.

a. Antibodi Monoklonal

Terapi antibodi yang digunakan pada kanker payudara yaitu penggunaan antibodi monoklonal yang akan berikatan secara spesifik pada sel kanker dan menginduksi terjadinya respon imun dan apoptosis pada sel kanker tersebut. Terdapat beberapa antibodi monoklonal yang telah disetujui penggunaannya oleh *food and drug administration* (FDA) sebagai terapi pada kanker. Antibodi monoklonal tersebut antara lain *epidermal growth factor receptor* (cetuximab, Erbitux), *vascular endothelial growth factor* (VEGF) (bevacizumab, Avastin), dan *epidermal growth factor receptor* (panitumumab, Vectibix).

Sekitar 20-30% pasien dengan kanker payudara diperkirakan memiliki ekspresi berlebih pada epidermal growth factor (HER-2). HER-2 ini dihubungkan dengan fenotif tumor yang ganas dan prognosis yang buruk. Antibodi monoklonal anti-HER-2/neu, trastuzumab (Herceptin) telah disetujui penggunaannya di Amerika Serikat pada tahun 1998. Trastuzumab ini akan berikatan dengan domain ekstraseluler dari protein HER-2. Hasil uji klinis menunjukkan bahwa trastuzumab dapat meningkatkan angka harapan bebas penyakit pada pasien kanker payudara yang telah metastasis [12].

Imunoterapi pasif dengan antibodi monoklonal (mAbs) yang diarahkan oleh HER-2, seperti trastuzumab dan pertuzumab, dikombinasikan dengan kemoterapi telah menyebabkan peningkatan hasil klinis pasien dengan HER2-positif (HER2+) kanker payudara metastatik (MBC), karena agen ini telah terbukti meningkatkan rata-rata kelangsungan hidup keseluruhan (OS) hingga 57 bulan. Peningkatan ini sebagian besar disebabkan oleh penargetan langsung HER-2 oleh mAbs, yang mengarah pada penurunan regulasi jalur intraseluler onkogenik yang dipicu oleh aktivasi HER-2 melalui homo dan hetero-dimerisasi pada membran sel kanker [13].

b. Terapi Gen

Terapi gen merupakan suatu metode pengobatan dengan cara memasukkan gen asing ke dalam sel target yang memiliki gen cacat. Terapi gen secara umum mengirimkan beberapa instruksi dalam bentuk rangkaian DNA ke sel-sel yang berpenyakit, sehingga akan menghasilkan protein terapeutik. Ada tiga tujuan penerapan terapi gen, yaitu memperbaiki fungsi normal sel atau jaringan; memperbaiki kerusakan gen, dan menambah fungsi baru kedalam sel. Terapi ini sangat memungkinkan dilakukan, karena virus, bakteri, tumbuhan

dan manusia memiliki kode genetik yang sama [14].

Terapi gen pada kanker payudara dapat dilakukan dengan 2 metode yaitu:

- a. Pengantaran Ex vivo. Dalam sistem ini, sel-sel penerima yang sebelumnya diambil dari jaringan target atau sumsum tulang dikultur secara in vitro dan kemudian dimasukkan kembali ke dalam tubuh pasien setelah transfer gen terapeutik. Untuk meningkatkan keberhasilan terapi, sel yang telah ditransfeksi secara positif diseleksi dari total sel untuk implantasi, yang merupakan kelebihan dari pemberian secara ex vivo. Namun kekurangan dari sistem pengantaran ex vivo adalah prosesnya kompleks dan kelangsungan hidup sel yang dimasukkan kembali rendah.
- b. Pengantaran In vivo. Dalam sistem ini, vektor gen yang membawa gen terapeutik secara langsung dimasukkan ke jaringan target atau organ, melalui injeksi insitu, obat oral atau semprot, dimana teknik injeksi in situ lokal pada jaringan tumor paling sering dilakukan. Hampir semua uji klinis in vivo pada terapi gen kanker didasarkan pada metode ini, yang meliputi injeksi intratumoral yang dimediasi oleh CT atau USG [15].

Riset Penelitian.

Menurut penelitian R. L. B. Costa (2020), dimana pada artikel tersebut menyatakan bahwa terdapat penemuan terbaru untuk pengobatan kanker payudara dengan menggunakan terapi antibodi monoklonal, dimana terapi antibodi monoklonal ini yang akan berikatan secara spesifik pada sel kanker dan menginduksi terjadinya respon imun dan apoptosis pada sel kanker. Dimana pada penemuan imunoterapi pasif dengan antibodi monoklonal (mAbs) yang diarahkan oleh HER-2, seperti trastuzumab dan pertuzumab, dikombinasikan dengan kemoterapi telah menyebabkan peningkatan hasil klinis pasien dengan HER2-positif (HER2+) kanker payudara metastatik (MBC), karena agen ini telah terbukti meningkatkan rata-rata kelangsungan hidup keseluruhan (OS) hingga 57 bulan [13].

Menurut Sugiharto (2015), dari hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa pengobatan kanker payudara dapat dilakukan dengan terapi gen. Terapi gen secara umum mengirimkan beberapa instruksi dalam bentuk rangkaian DNA ke sel-sel yang berpenyakit, sehingga akan menghasilkan protein terapeutik. Ada tiga tujuan penerapan terapi gen, yaitu memperbaiki fungsi normal sel atau jaringan; memperbaiki kerusakan gen, dan menambah fungsi baru kedalam sel [14].

Menurut C. A. Wijaya and M. Muchtaridi (2017), dari hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa pengobatan kanker payudara dapat dilakukan dengan menggunakan terapi gen. Terdapat 2 metode penggunaan terapi gen yaitu pengantaran Ex vivo dan pengantaran In vivo [15].

Menurut P. N. Cahyawati (2018), dari hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa terapi antibodi yang digunakan pada kanker payudara yaitu dengan antibodi monoklonal. Terdapat beberapa antibodi monoklonal yang telah disetujui penggunaannya oleh *food and drug administration* (FDA) sebagai terapi pada kanker [12].

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat penemuan baru tentang perkembangan pengobatan kemoterapi kanker payudara yaitu dengan terapi antibodi monoklonal dan terapi gen yang telah terbukti dapat meningkatkan angka harapan bebas penyakit pada pasien kanker payudara.

REFERENSI

- [1] E Elmika. Gambaran Umur, dan Jenis Kelamin Pasien Kanker Payudara di RS Ibnu Sina Kota Makassar. *J. Penelit. Kesehat. Suara Forikes*. 2020;11(4):422–424.
- [2] Kemenkes RI. Kasus Kanker Payudara Paling Banyak Terjadi di Indonesia. *Databoks*. 2019.
- [3] S Sarina, RM Thaha, S Nasir. Faktor yang Berhubungan dengan Perilaku Sadari Sebagai Deteksi Dini Kanker Payudara pada Mahasiswi FKM Unhas. *Hasanuddin J. Public Heal*. 2020;1(1):61–70. doi: 10.30597/hjph.v1i1.9513.
- [4] A Rizka, MK Akbar, NA Putri. CARCINOMA MAMMAE SINISTRA T4bN2M1 METASTASIS PLEURA. *AVERROUS J. Kedokt. dan Kesehat. Malikussaleh*. 2022;8(1):23. doi: 10.29103/averrous.v8i1.7006.
- [5] Sumarni, Hartati, Supriyo, AS Harnany, Gambaran Tingkat Kecemasan Pasien Kanker Payudara Yang Menjalani Kemoterapi. *J. Lintas Keperawatan*, 2021;43:6. <https://ejournal.poltekkes-smg.ac.id/ojs/index.php/LIK/article/view/9267>
- [6] JP Arisanti, N Saptarina, YD Andarini. Evaluasi Penggunaan Obat Kemoterapi Pada Penderita Kanker Payudara Di Rsup Dr. Seoradji Tirtonegoro Periode 2018. *Pharm. J. Islam. Pharm*. 2020;4(2):1. doi: 10.21111/pharmasipha.v4i2.4960.
- [7] W Asmalinda, D Setiawati, Jasmi, K Khotimah, E Sapada. Deteksi Dini Kanker Payudara Menggunakan Pemeriksaan Payudara Sendiri (SADARI). *J. Abdikemas*. 2022;4(1):10–17.
- [8] Rasjidi. *Kemoterapi Kanker Ginekologi Dalam Praktik Sehari-Hari*. Sagung Set, Jakarta, 2014.

- [9] Kks Ganesh, N Sharma, R Dave, J Sanadya, P Sharma. VARIOUS TYPES AND MANAGEMENT OF BREAST CANCER: AN OVERVIEW. J. Adv. Pharm. Tech. Res. 2010;1(2):109–126.
- [10] D Firmana. Keperawatan Kemoterapi. Salemba medika, 2017.
- [11] L Ulfa, NM Kusuma, GG Zulfa. Farmakologi-Farmakognosi Terapan Biji Pepaya Sebagai Alternatif Antikanker Payudara (*Carcinoma Mamae*). 2018.
- [12] PN Cahyawati. Imunoterapi pada Kanker Payudara. 2018;2(1).
- [13] RLB Costa. Clinical development of immunotherapies for HER2+ breast cancer : a review of HER2-directed monoclonal antibodies and beyond. npj Breast Cancer. 2020. doi: 10.1038/s41523-020-0153-3.
- [14] Sugiharto. Pendekatan Baru Terapi Kanker. Medikora, 2015;1:39–56. doi: 10.21831/medikora.v0i1.4753.
- [15] CA Wijaya, M Muchtaridi. Pengobatan Kanker Melalui Metode Gen Terapi. J. Farmaka. 2017;15(1):53–68.

TABEL

Tabel 1. Regimen Kemoterapi *First Line*

Kombinasi	Dosis	Cara Pemberian	Keterangan
CMF			Interval 3-4 minggu selama 6 siklus
- Cyclophosphamide	500 mg/m ²	iv	
- Methotrexate	50 mg/m ²	iv	
- Fluorouracil	500 mg/m ²	iv	
CAF			Interval 3 minggu selama 6 siklus
- Cyclophosphamide	500 mg/m ²	iv	
- Doxorubicin	50 mg/m ²	iv	
- Fluorouracil	500 mg/m ²	iv	
CEF			Interval 3 minggu selama 6 siklus
- Cyclophosphamide	500 mg/m ²	iv	
- Epirubicin	70 mg/m ²	iv	
- Fluorouracil	500 mg/m ²	iv	

Tabel 2. Regimen Kemoterapi *Second Line*

Kombinasi	Dosis	Cara Pemberian	Keterangan
AC			Interval 3-4 minggu selama 4 siklus
- Adriamycin (Doxorubicin)	80 mg/m ²	iv	
- Cyclophosphamide	600 mg/m ²	iv	
TA			Interval 3 minggu selama 4 siklus
- Taxan (Paclitaxel)	170 mg/m ²	iv	
- Doxorubicin	90 mg/m ²	iv	
TA			Interval 3 minggu selama 4 siklus
- Taxan (Docetaxel)	90 mg/m ²	iv	
- Doxorubicin	90 mg/m ²	iv	
TAC			Interval 3 minggu selama 4 siklus
- Taxan	50 mg/m ²	iv	
- Adriamycin (Doxorubicin)	50 mg/m ²	iv	
- Cyclophosphamide	500 mg/m ²	iv	
TC			Interval 3 minggu selama 6 siklus
- Cisplatin	75 mg/m ²	iv	
- Docetaxel	75 mg/m ²	iv	