

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Pada tahun 2012, sekitar 1,67 juta diagnosis kasus baru kanker payudara dan 6,3 juta perempuan telah hidup dengan kanker payudara yang telah didiagnosis dalam 5 tahun sebelumnya. Jumlah ini meningkat 20% jika dibandingkan dengan tahun 2008. Dengan angka tersebut menempatkan kanker payudara di urutan dua kanker paling banyak terjadi di dunia setelah kanker paru dan merupakan kanker paling banyak terjadi pada perempuan di dunia. (WHO, 2012).

Angka kejadian kanker payudara bervariasi di berbagai wilayah dunia. Angka yang lebih rendah didapatkan di negara Asia seperti India 17 per 100.000, Jepang 30-40 per 100.000 dan di Afrika Tengah 27 per 100.000. Sementara angka yang lebih tinggi didapatkan di negara barat seperti Inggris 126 per 100.000, dan Amerika Serikat 130 per 100.000. Untuk angka kematian, kanker payudara menempati urutan kelima kematian akibat kanker yang jumlahnya mencapai 522.000 kematian dengan sebaran 324.000 kematian berada di negara berkembang dan 198.000 kematian berada di negara maju. (Globocan, 2012).

Di Indonesia, angka kejadian kanker payudara 0,5 per 1000 yang menempatkannya pada posisi kedua kanker terbanyak yang terjadi pada perempuan setelah kanker serviks (0,8 per 1000). Akan tetapi, berdasarkan laporan Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) kanker payudara berada pada posisi pertama untuk kanker dengan rawat inap (28,7%). Di Sumatera Barat

angka kejadian kanker payudara 0,8 per 1000, lebih tinggi dibanding angka kejadian Indonesia. Angka ini juga menempatkan Sumatera Barat di posisi ketiga di Indonesia setelah Yogyakarta dan Kalimantan Timur. (Kemenkes RI, 2013).

Di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr. M. Djamil Padang yang merupakan rumah sakit rujukan untuk Sumatera bagian tengah, kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling banyak ditemukan dari seluruh kanker. (Harahap, 2013). Berdasarkan keterangan Kepala Instansi Humas dan Pengaduan Masyarakat RSUP Dr. M. Djamil, mengatakan bahwa dari jumlah pasien yang masuk ke RSUP Dr. M. Djamil pada rentang awal tahun 2013, kasus kanker payudara menduduki posisi terbanyak pasien yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang. (Febrida, 2013)

Pada tahun 2013 tercatat 253 penderita kanker payudara yang datang berobat yang teregistrasi di Divisi Bedah Tumor RSUP Dr. M. Djamil Padang. Usia rata-rata penderita yang datang berobat adalah 47 tahun. Kebanyakan dari penderita telah berada di stadium lanjut (stadium IIIB dan IV) dengan jumlah 77,2% dan sebagian kecil di stadium dini (stadium I dan II) dengan jumlah 22,8%. (Harahap, 2013).

Beragam tatalaksana dalam pengobatan kanker payudara, meliputi tindakan operasi pembedahan, radioterapi, kemoterapi, terapi hormonal, dan terapi biologis. Pemilihan tatalaksana didasarkan pada stadium dan grade kanker, status reseptor hormonal, keadaan pasien dan tujuan dari pengobatan. Operasi pembedahan merupakan tatalaksana yang utama untuk pasien kanker payudara dengan stadium I sampai III, sementara radioterapi, kemoterapi,

terapi hormonal dan terapi biologi tatalaksana pendamping (adjuvan), untuk pasien dengan stadium lanjut, dan atau karena indikasi tertentu. (Manuaba, *et al.*, 2013).

Beberapa tahun belakangan, terapi hormonal adalah jenis pengobatan adjuvan yang banyak diresepkan dinegara maju dan berkembang untuk pasien kanker payudara dengan status reseptor hormon positif (ER+ dan / atau PR+). Di dunia kanker payudara dengan reseptor hormon positif hampir mencapai 75% dari semua kanker payudara. (Khambri, 2014).

Prinsip umum dari kerja terapi hormonal adjuvan ini adalah mencegah pertumbuhan dan perkembangan kanker yang diduga berkaitan dengan peran hormon estrogen yang menyebabkan proliferasi dan pertumbuhan sel kanker payudara. Terapi hormonal meliputi ablasi ovarium, obat *Selective Estrogen Receptor Modulator* (SERM), dan *Aromatase Inhibitor* (AI). (American Cancer Society, 2016)

Tamoksifen (salah satu jenis SERM) dalam dekade terakhir merupakan standar dalam pengobatan hormonal adjuvan (Khambri, 2014). Obat ini terutama diberikan pada pasien kanker payudara dengan status *Estrogen-Receptor positive* (ER+). Tamoksifen bekerja sebagai anti estrogen dengan memblok hormon estrogen pada reseptor sel-sel kanker payudara, tetapi bersifat *estrogenic* di jaringan lain. (SERM). (Jordan, 2003).

Manfaat utama tamoksifen sebagai terapi hormonal adjuvan adalah menurunkan resiko kekambuhan kanker payudara (lokoregional maupun kontralateral), memperlambat atau menghentikan metastasis kanker payudara, yang demikian dapat meningkatkan harapan hidup pasien kanker payudara,

dan menurunkan resiko pada perempuan dengan resiko tinggi untuk mendapat kanker payudara. (American Cancer Society, 2016). Namun juga menimbulkan efek samping pengobatan, yang paling umum yaitu *hot flush*, selain itu efek berupa penyakit vaskular: stroke dan tromboemboli bahkan kanker endometrium. (Suherman, dkk., 2012)

Pada wanita premenopause, tamoksifen biasanya diresepkan untuk selama 5 tahun (durasi standar) sementara pada wanita postmenopause dilanjutkan dengan jenis pengobatan hormonal lain yaitu AI pada tahun kedua/ ketiga sampai tahun kelima. Selama jangka waktu pengobatan tersebut selalu dilakukan *follow-up* kepada pasien kanker payudara untuk mengevaluasi efektivitas/hasil dari pengobatan. Prinsip evaluasi berkaitan dengan manfaat utama pemberian tamoksifen meliputi *disease-free interval*, *survival rate*, dan efek samping atau dampak yang ditimbulkan yang disebabkan pengobatan pada pasien (Schultink, *et al.*, 2015).

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Li Heng Yang dkk tahun 2012 di Taiwan pada 1260 sampel pasien kanker payudara dengan berbagai status reseptor hormon yang diberikan pengobatan adjuvan tamoksifen untuk 5 tahun didapatkan *survival rate* 84,5% dan *disease-free interval* 73%. (Yang, *et al.*, 2012). Sementara itu, penelitian oleh Johan Rosell tahun 2014 di Swedia, pengobatan adjuvan tamoksifen meningkatkan resiko terjadinya penyakit *cerebrovascular* seperti stroke dan trombosis vena otak serta resiko keganasan seperti kanker endometrium.

Sangat minimnya data (atau mungkin belum ada) mengenai hal ini di Indonesia dan belum ada di RSUP Dr. M. Djamil serta berdasarkan uraian

diatas, peneliti ingin mengetahui hasil pengobatan adjuvan tamoksifen pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

## 1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah hasil pengobatan adjuvan tamoksifen pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.2.1 Tujuan Umum

Mengetahui hasil pengobatan adjuvan tamoksifen pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

### 1.3.1 Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi frekuensi kejadian kanker payudara berdasarkan karakteristik penderita meliputi usia diagnosis, pekerjaan dan pendidikan terakhir.
2. Mengetahui gambaran hasil pengobatan adjuvan tamoksifen dalam hal *disease-free survival* pada penderita
3. Mengetahui gambaran hasil pengobatan adjuvan tamoksifen dalam hal *survival-rate* pada penderita
4. Mengetahui gambaran efek samping pengobatan adjuvan tamoksifen yang dialami penderita

## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1. Bagi Peneliti

Penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan dan pemahaman peneliti mengenai kanker.



2. Bagi Praktisi

Memberi informasi mengenai distribusi frekuensi kanker payudara serta hasil pengobatan tamoksifen pada pasien kanker payudara

3. Bagi masyarakat

Menjadi referensi bagi masyarakat luas mengenai kanker payudara.



## BAB 2

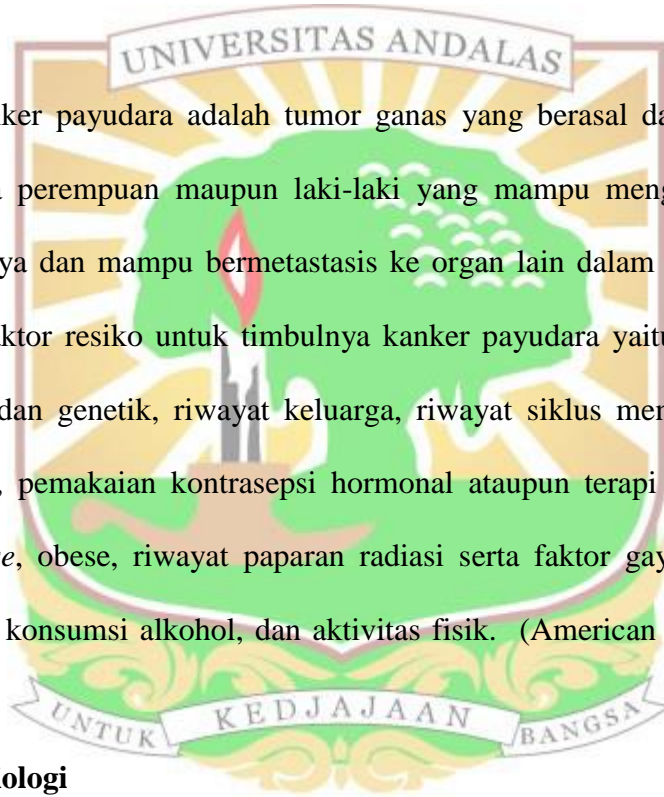
### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Kanker Payudara

##### 2.1.1 Pengertian

Kanker adalah suatu keadaan yang abnormal dimana sel berproliferasi secara tak terkontrol dan dapat menginvasi jaringan sekitarnya serta mampu bermetastasis ke jaringan yang jauh dari asalnya. (Cancer Research UK, 2015)

Kanker payudara adalah tumor ganas yang berasal dari sel payudara baik pada perempuan maupun laki-laki yang mampu menginvasi jaringan disekitarnya dan mampu bermetastasis ke organ lain dalam tubuh. Terdapat banyak faktor resiko untuk timbulnya kanker payudara yaitu jenis kelamin, usia, ras dan genetik, riwayat keluarga, riwayat siklus menstruasi, riwayat menyusui, pemakaian kontrasepsi hormonal ataupun terapi hormonal *post-menopause*, obese, riwayat paparan radiasi serta faktor gaya hidup seperti makanan, konsumsi alkohol, dan aktivitas fisik. (American Cancer Society, 2016)



##### 2.1.2 Epidemiologi

Menurut laporan WHO 2012, diperkirakan 1,67 juta kasus baru kanker payudara telah didiagnosis pada tahun 2012 dan ada sejumlah 6,3 juta perempuan yang hidup dengan kanker payudara yang telah didiagnosis dalam 5 tahun sebelumnya. Jumlah ini merupakan 12% dari total seluruh jenis kanker dan 25% dari total seluruh kanker pada perempuan didunia serta menggambarkan telah terjadi peningkatan insiden kanker payudara sekitar

20% dibanding tahun 2008. Angka ini juga menempatkan kanker payudara sebagai kanker paling banyak terjadi pada wanita di dunia juga kanker kedua paling banyak terjadi pada manusia. (WHO, 2012).

Insiden rata-rata kanker payudara bervariasi di berbagai wilayah di dunia. Insiden tertinggi terjadi di negara-negara Eropa dan Amerika Utara yaitu 125-130 per 100.000 penduduk. Sementara di Asia dan Afrika insidennya lebih sedikit 10-40 per 100.000 penduduk. Namun sebaliknya untuk tingkat kematian akibat kanker payudara, Asia dan Afrika yang kebanyakan masih negara berkembang angka kematian akibat kanker payudara lebih tinggi dibanding negara Eropa dan Amerika Utara. (Globocan, 2012)

### **2.1.3 Karsinogenesis**

Karsinogenesis merupakan sebuah proses bertahap yang seringkali diawali dengan mutasi somatik dalam satu sel dan berujung kepada pertumbuhan yang tidak terkontrol. Sel-sel kanker memiliki karakteristik yang tidak dimiliki sel lain. Selain memiliki pembelahan yang tidak terkontrol, sel kanker juga memiliki kapasitas untuk menginvasi jaringan sekitarnya, menembus pembuluh darah dan limfatik, dan bermetastasis ke tempat lain. (Kumar, *et al.*, 2013).

Proses dasar dari keganasan berkaitan dengan beberapa hal yaitu transisi sel epitel, hipoksia, desmoplasia atau pertumbuhan jaringan ikat, dan angiogenesis. Aktivitas keganasan mengakibatkan sel epitel kehilangan polaritas dan adhesi sel. Pertumbuhan kanker disebabkan oleh penekanan terhadap apoptosis, disregulasi faktor sinyal proliferasi, aktivasi proses



onkogenesis, disregulasi faktor penghambat pertumbuhan, dan hilangnya *tumor suppressor genes* (gen-gen penekan tumor) (Devita, *et al.*, 2008).

Model umum karsinogenesis mendalilkan bahwa sebuah sel normal harus memiliki tujuh sifat baru untuk menjadi ganas. Tujuh sifat ini dimulai dari instabilitas gen, hilangnya kemampuan apoptosis, hilangnya kemampuan untuk menginhibisi pertumbuhan, pertumbuhan yang tidak terkontrol, replikasi yang terus-menerus, angiogenesis dan kemampuan menginvasi jaringan lain (Hanahan, 2000; Hahn, 2002).

Tiap sifat baru yang dimiliki sel kanker muncul karena terjadi perubahan pada satu atau beberapa gen. Sebagai contoh, perubahan pada ER, EGF-, RAS, atau *HER-2/neu* menyebabkan sel dapat tumbuh tanpa membutuhkan sinyal pertumbuhan dari luar. Selain itu, tentu saja pertumbuhan seluler (sebagai contoh, perubahan pada gen *p53* yang memiliki peran sentral dalam mengontrol siklus sel, perbaikan DNA yang rusak dan apoptosis sel) dapat mempengaruhi lebih dari satu sifat baru tersebut (Kumar, *et al.*, 2013)

Perubahan morfologik payudara yang berhubungan dengan peningkatan resiko kanker payudara adalah lesi yang memperlihatkan peningkatan jumlah sel epitel (perubahan proliferaatif). Hal ini menunjukkan, perubahan awal sel normal berkaitan dengan kemampuan sel menghindari sinyal penghambat pertumbuhan, menghindari apoptosis dan memerlukan sinyal pertumbuhan dari luar. (Iqbal, *et al.*, 2001)

Kehilangan heterozigositas merupakan perubahan selanjutnya dari kanker payudara. Hal ini sangat jarang terdeteksi pada perubahan proliferaatif

namun lebih sering pada hiperplasia atipik dan hampir selalu ada pada *carcinoma in situ*. Perubahan morfologik dan biologik dari karsinoma biasanya terjadi pada tahap *in situ*. Seperti pada mayoritas kasus, lesi *in situ* dapat menyerupai karsinoma invasif yang menyertainya (Kumar, *et al.*, 2013)

Fungsi yang sama memungkinkan pembentukan cabang duktus dan lobulus baru selama pubertas dan kehamilan (pelepasan membran basal, peningkatan proliferasi, pelolosan dari penghambat pertumbuhan, angiogenesis, dan invasi stroma) dapat diambil alih oleh sel epitel abnormal, sel stromal, atau keduanya dalam proses karsinogenesis. Sementara itu, mutasi atau perubahan epigenetik juga terjadi melalui jalur sinyal abnormal yang menyebabkan sel kehilangan struktur interaksi sel normal (Tlsty dan Hein, 2001 ).

Langkah terakhir dari karsinogenesis, yaitu transisi dari karsinoma yang dibatasi oleh membran basal sampai duktus dan lobulus (*carcinoma in situ*), merupakan bagian yang belum sepenuhnya dipahami dan masih dalam penelitian. Terdapat kemungkinan bahwa transisi ini terjadi karena hilangnya membran basal dan integritas jaringan yang disebabkan fungsi abnormal myoepitel badan sel stromal. Hal ini diperparah dengan sifat baru sel yang mampu menginvasi membran basal dan stroma (Kumar, *et al.*, 2013)

### **2.1.3.1 Peran Estrogen, Progesteron Estrogen Reseptor dan Progesteron Reseptor dalam Karsinogenesis Kanker Payudara**

Estrogen dan progesteron merupakan hormon jenis steroid yang primer dihasilkan di ovarium. Pada laki-laki, hormon ini juga dihasilkan dalam jumlah yang kecil di korteks adrenal. Hormon ini hampir bekerja di seluruh

jaringan tubuh seperti di organ seksual, payudara, otot dan rangka, kulit, jaringan lemak serta dalam fungsi keseimbangan elektrolit. (Guyton dan Hall, 2007)

Estrogen menyebabkan perkembangan jaringan stroma payudara, pertumbuhan sistem duktus yang luas, dan deposit lemak pada payudara perempuan. Sementara itu, dibanding estrogen, progesteron lebih memperlihatkan kerja yang nyata pada payudara. Progesteron meningkatkan perkembangan lobulus dan alveoli payudara, mengakibatkan sel-sel alveolar berproliferasi, membesar, dan menjadi bersifat sekretorik. Progesteron juga menyebabkan payudara membengkak karena perkembangan sekretorik dari lobulus dan alveoli serta peningkatan cairan di dalam jaringan subkutan (Guyton dan Hall, 2007). Kerja kedua hormon ini di payudara diperantarai oleh keberadaan dari reseptor hormon di sel payudara. Kemungkinan melalui mekanisme inilah disertai faktor resiko lain pada seseorang yang meningkatkan resiko dalam menimbulkan karsinogenesis pada kanker payudara. (Price, *et al.* 2005)

#### **2.1.4 Klasifikasi Biomolekuler Kanker Payudara**

Analisis data ekspresi gen menunjukkan bahwa kanker payudara dibagi menjadi subtype molekul yang memiliki gambaran berbeda. Tumor payudara diklasifikasikan berdasarkan penanda imunohistokimia (ER, PR dan HER2) untuk menentukan subtype molekul (Sandhu, *et al.*, 2010). Tumor ini diklasifikasikan menjadi subtype luminal A (ER dan / atau PR +, HER2 -), subtype luminal B (ER dan / atau PR +, HER2 +), HER2 + (ER-, PR-, HER2

+) , dan subtype basal atau *triple negative* (ER-, PR-, HER2 -). (Yang, *et al.*, 2007).

### 2.1.5 Diagnosis Kanker Payudara

Evaluasi kanker payudara harus dilakukan secara sistematis. Dimulai dengan gejala dan riwayat klinis, dilanjutkan dengan rangkaian pemeriksaan yang meliputi pemeriksaan fisik, pencitraan, dan laboratorium, dan biopsi. Pemeriksaan ini memiliki tingkat keinvasifan yang secara bertahap meningkat. Sedapat mungkin diagnosis ditegakkan pada tingkat invasif minimal dan sehingga dapat meminimalisir ketidaknyamanan pasien. (Pearlman, 2010).

Prosedur diagnostik pada kanker payudara dalam penatalaksanaan kanker payudara terkini RS Kanker Dharmais tahun 2003 :

a. Anamnesa :

- Keluhan di payudara dan / atau ketiak dan riwayat penyakitnya
- Benjolan di payudara
- Kecepatan tumbuh dengan atau tanpa rasa sakit
- Nipple discharge, nipple retraksi dan krusta
- Kelainan kulit, dimpling, peau d'orange, ulserasi, venektasi
- Benjolan ketiak dan edema lengan
- Keluhan di tempat lain berhubungan dengan metastase, antara lain nyeri tulang (vertebra, femur) sesak, dan lain-lain.
- Faktor-faktor resiko :
  - Usia penderita
  - Usia melahirkan anak pertama

- Punya anak atau tidak
- Riwayat menstruasi
  - ✓ Menstruasi pertama dan menopause usia berapa
  - ✓ Regularitas siklus menstruasi
- Riwayat pemakaian hormonal
- Riwayat keluarga sehubungan dengan kanker payudara atau kanker lain
- Riwayat pernah operasi tumor payudara atau tumor ginekologi

b. Pemeriksaan fisik

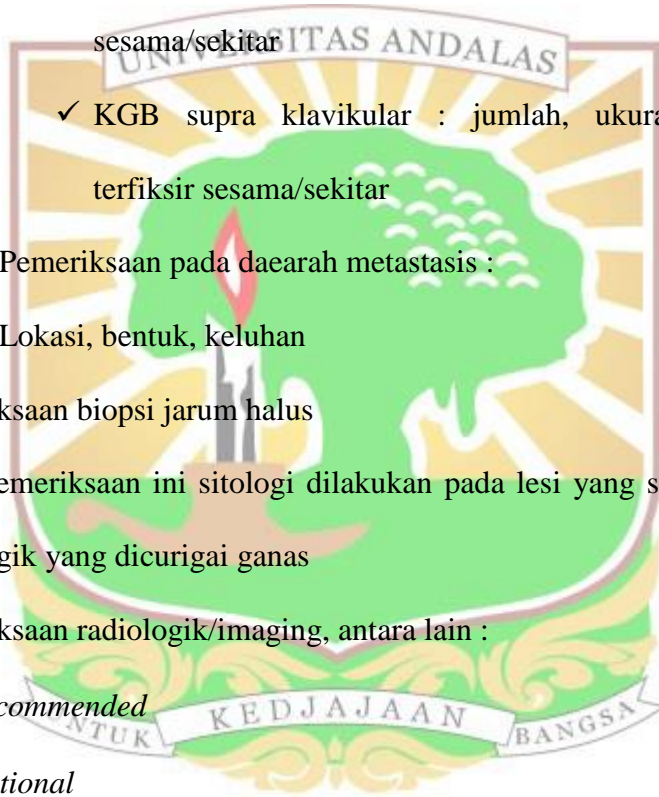
- Status generalis
- Status lokalis
  - Payudara kanan atau kiri atau bilateral
  - Massa tumor :
    - ✓ Lokasi
    - ✓ Ukuran
    - ✓ Konsistensi
    - ✓ Bentuk dan batas tumor
      - ✓ Terfiksasi atau tidak ke kulit musculus pectoral atau dinding dada
  - Perubahan kulit :
    - ✓ Kemerahan, dimpling, edema, satelit nodul
    - ✓ Peau de orange, ulserasi
  - Perubahan puting susu :
    - ✓ Tertarik





- ✓ Erosi
- ✓ Krusta
- ✓ Keluar cairan dari puting susu
- Status kelenjar getah bening :
  - ✓ KGB aksila : jumlah, ukuran, konsistensi, terfiksir sesama/sekitar
  - ✓ KGB infra klavikular : jumlah, ukuran, konsistensi, terfiksir sesama/sekitar
  - ✓ KGB supra klavikular : jumlah, ukuran, konsistensi, terfiksir sesama/sekitar
- Pemeriksaan pada daerah metastasis :
  - Lokasi, bentuk, keluhan
- c. Pemeriksaan biopsi jarum halus
 


Pada pemeriksaan ini sitologi dilakukan pada lesi yang secara klinis dan radiologik yang dicurigai ganas
- d. Pemeriksaan radiologik/imaging, antara lain :
  - *Recommended*
  - *Optional*
    - Bone scanning atau bone survey (jka sitologi + atau klinis sangat mencurigai pada lesi >5 cm)
    - CT Scan
- e. Laboratorium
  - *Recommoended*



- Pemeriksaan darah rutin dan pemeriksaan kimia darah sesuai dengan perkiraan metastasis
  - Reseptor ER dan PR
  - Optional
    - Tumor marker
- f. Pemeriksaan Histopatolgik (Golden Standar Diagnostic)

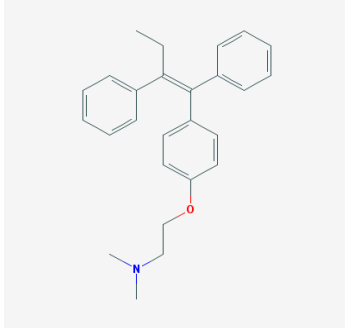
### 2.1.6 Penatalaksanaan Kanker Payudara

Tatalaksana kanker payudara meliputi (Manuaba, 2015) :

- 
- a. Pembedahan / tindakan operatif :
    - Masektomi radikal klasik
    - Masektomi radikal dimodifikasi
    - *Breast Conservative Treatment* (BCT)
    - Rekonstruksi segera
    - Bedah paliatif
  - b. Radioterapi
  - c. Terapi sistemik
    - Terapi hormonal
      - Ablasi ovarium
      - *Selective Estrogen Receptor Modulator* (SERM), contoh: Tamoksifen
      - *Aromatase Inhibitor* (AI)
    - Kemoterapi / sitostatik, contoh: siklofosamid, metotreksat, 5-fluorourasil, adriamisin
    - Terapi biologi, contoh: transtuzumab

## 2.2 Tamoksifen

### 2.2.1 Identitas Obat



Gambar 2.1 Struktur kimia Tamoksifen

Sumber: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov./compund/tamoxifen#section=Top>

Dari pubchem.ncbi.nlm.nih.gov identifikasi tamoksifen :

Nama IUPAC : 2-[4-[(Z)-1,2-diphenylbut-1-enyl]phenoxy]-N,N-dimethylethanamine]

Nama Kimia : Tamoxifen; 10540-29-1; Crisafeno; Citofen; Oncomox; Soltamox

Rumus Molekul :  $C_{26}H_{29}NO$

Berat Molekul : 371.51456 g/mol

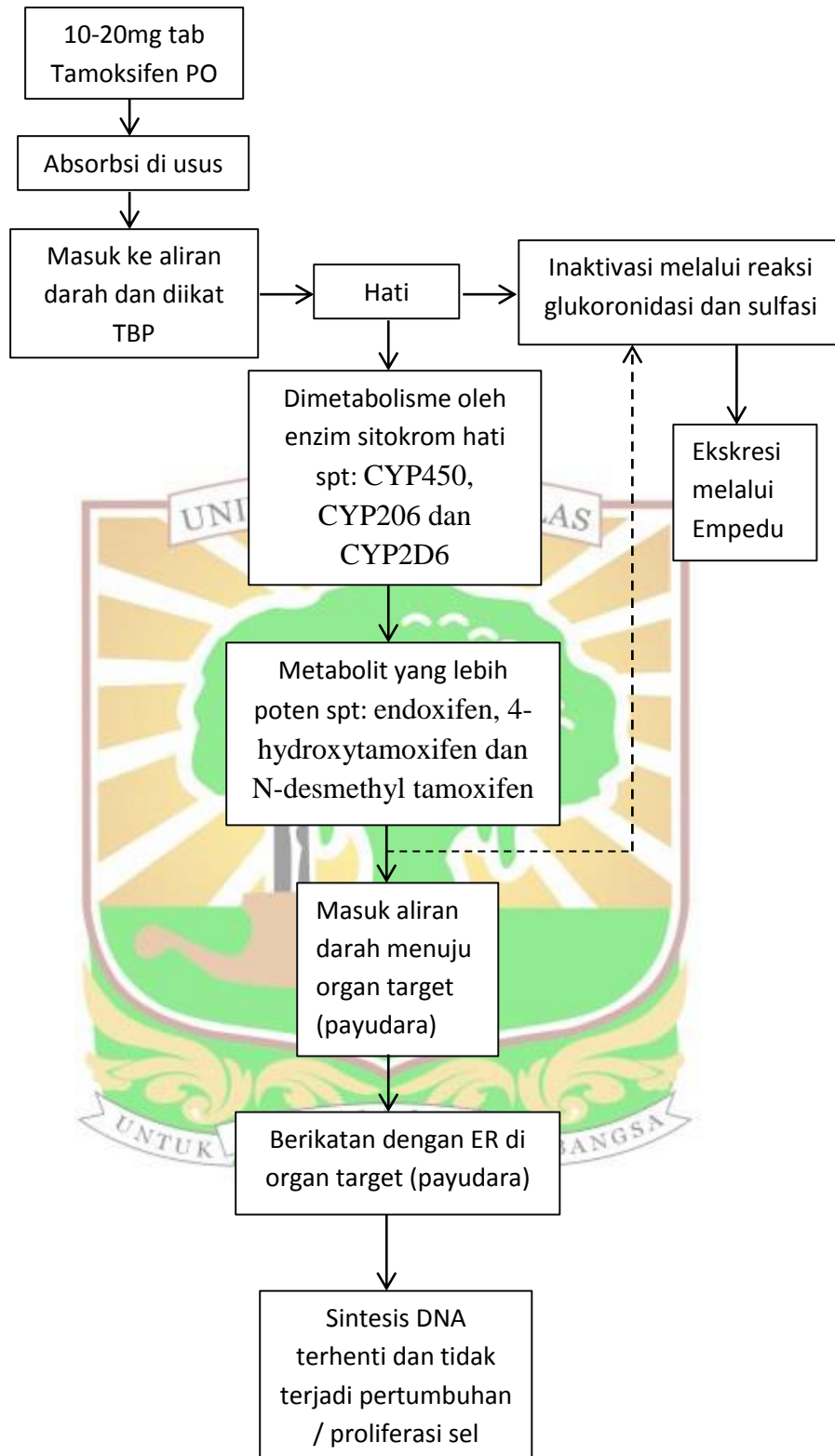
Tamoksifen adalah salah satu obat dalam terapi hormonal jenis *Selective Estrogen Receptor Modulator* (SERM) generasi-2 golongan trifeniletilen yang berasal dari inti stilben. Obat ini golongan non-steroid *anti-estrogenic*. (Suherman, dkk, 2012)

### 2.2.2 Mekanisme Kerja

Tamoksifen diberikan per oral dengan dosis 10-20mg perhari dan di reabsorpsi di usus berdasarkan lipofilitasnya. Setelah itu, akan diikat oleh *tamoxifen-binding protein* di dalam pembuluh darah untuk dibawa ke hati. Selanjutnya obat dimetabolisme dengan proses yang cukup rumit melalui bermacam enzim sitokrom hati (seperti CYP450, CYP206 dan CYP2D6) menghasilkan metabolit tamoksifen yang lebih poten (endoxifen, 4-hydroxytamoxifen dan N-desmethyl tamoxifen) untuk bekerja pada sel organ target. (Klein, *et al.*, 2013).

Di organ target (sel kanker payudara) metabolit berikatan secara kompetitif dengan estrogen pada reseptor (ER). ER yang telah berikatan dengan metabolit selanjutnya mengirimkan sinyal ke inti sel untuk menghentikan sintesis DNA yang pada akhirnya tidak terjadi pertumbuhan atau proliferasi dari sel kanker. (Katzung, *et al.*, 2009). Tamoksifen dan metabolitnya diinaktivasi melalui proses glukoronidasi dan sulfasi yang selanjutnya diekskresikan bersama empedu. (Klein, *et al.*, 2013).

Tamoksifen bekerja sebagai anti estrogen yang memblok estrogen (pemicu pertumbuhan dan perkembangan kanker payudara) di reseptor sel-sel payudara, tetapi bersifat estrogenik di jaringan lain. Tamoksifen menurunkan sekresi prolaktin di hipofisis sehingga pada wanita premenopause sehat. Pada wanita dengan siklus anovulatoar, tamoksifen mengakibatkan peningkatan LH plasma. (Suherman,dkk. 2012)



**Gambar 2.2 Skema Mekanisme Kerja Tamoksifen**

**(dirangkum dari uraian Klein, *et al.*, 2013)**



### 2.2.3 Indikasi dan manfaat

Tamoksifen merupakan standar terapi hormonal yang digunakan saat ini dan sangat efektif untuk pasien kanker payudara dengan ER+ dan/atau PR+. Standar durasi penggunaan monoterapi tamoksifen adalah 5 tahun. (Khambri, 2015). Tamoksifen adalah terapi hormonal utama untuk wanita premenopause, dan dapat diberikan kepada wanita postmenopause yang dikombinasikan dengan *Aromatase Inhibitor* (AI). Manfaat utama dari tamoksifen adalah menurunkan resiko kekambuhan dan metastasis kanker serta meningkatkan harapan hidup relatif pasien kanker payudara. (Schultink, *et al.*, 2015).

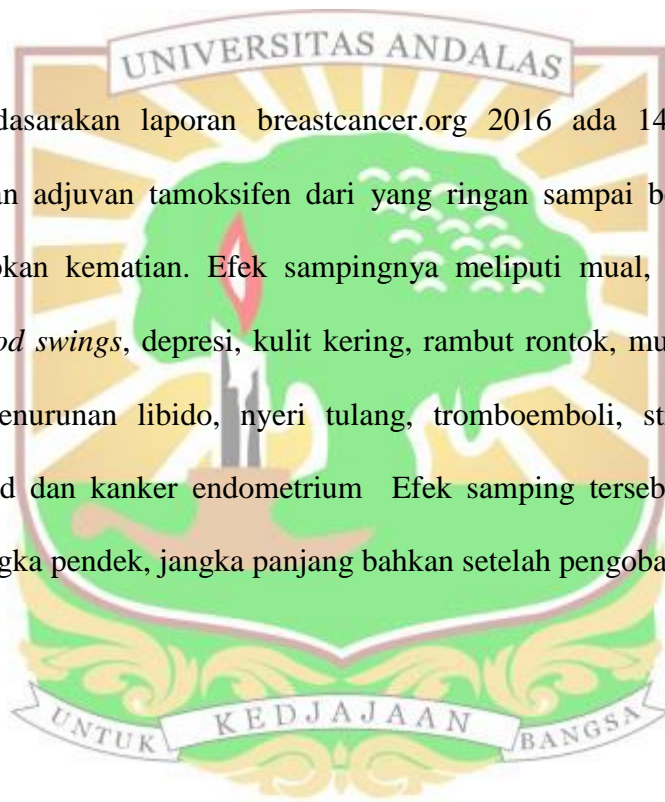
Penggunaan jangka panjang tamoksifen menurunkan kekambuhan dan mortalitas pasien kanker payudara mencapai 30% (Schultink, *et al.*, 2015). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Li Heng Yang dkk di Taiwan pada 1260 sampel pasien kanker payudara dengan berbagai status reseptor hormon yang diberikan tamoksifen untuk 5 tahun didapatkan *survival rate* 84,5% dan *disease-free interval* 73%. (Yang, *et al.*, 2012)

### 2.2.4 Efek Samping

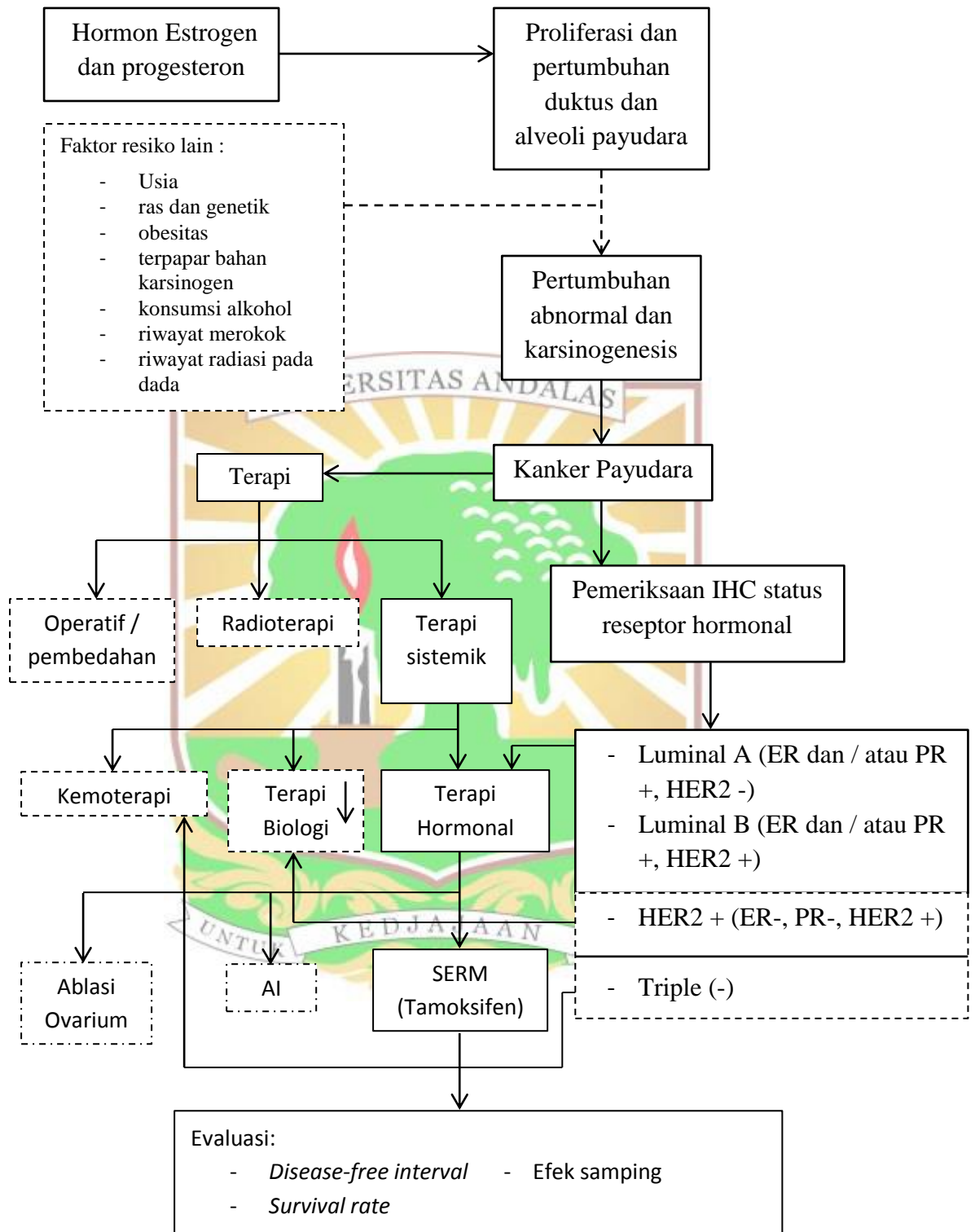
Efek samping yang paling umum pasien kanker payudara dengan pengobatan tamoksifen adalah *hot-flush* yang hampir mencapai 80% pasien. (Klein, *et al.*, 2013). Penelitian oleh Johan Rosell di Swedia tahun 2014, pengobatan tamoksifen meningkatkan resiko terjadinya penyakit *cerebrovascular* seperti stroke dan trombosis vena otak serta resiko keganasan seperti kanker endometrium.

Tetapi juga terdapat manfaat dari pengobatan tamoksifen, yaitu dapat menurunkan resiko kejadian penyakit kardiovaskular. Hal ini melalui efek tamoksifen yang menyerupai estrogen pada profil lipid darah.. Tamoksifen akan menurunkan kolesterol total dan LDL. Sebagaimana diketahui kolesterol total dan LDL meningkatkan resiko untuk terjadinya penyakit kardiovaskular. Selain itu juga melalui reduksi *C-Reactive Protein* (CRP) yang merupakan faktor resiko dan marker dalam penyakit kardiovaskular. (Cushman, et al., 2001)

Berdasarkan laporan breastcancer.org 2016 ada 14 efek samping pengobatan adjuvan tamoksifen dari yang ringan sampai berat yang dapat menyebabkan kematian. Efek sampingnya meliputi mual, konstipasi, *hot-flash*, *mood swings*, depresi, kulit kering, rambut rontok, mudah lelah, nyeri kepala, penurunan libido, nyeri tulang, tromboemboli, stroke, gangguan siklus haid dan kanker endometrium Efek samping tersebut dapat timbul dalam jangka pendek, jangka panjang bahkan setelah pengobatan tamoksifen.



### 2.3 KERANGKA TEORI



## **BAB 3**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Rancangan penelitian**

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif retrospektif dengan menggunakan data sekunder rekam medik bagian Bedah Onkologi RSUP Dr. M. Djamil Padang dan data primer melalui wawancara untuk mengetahui gambaran hasil pengobatan hormonal adjuvan tamoksifen pada pasien kanker payudara di RSUP Dr. M. Djamil, Padang.

#### **3.2 Lokasi dan waktu penelitian**

##### **3.2.1 Lokasi Penelitian**

Penelitian ini dilakukan di divisi bedah onkologi RSUP Dr. M. Djamil Padang.

##### **3.2.2 Waktu penelitian**

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan September sampai Desember 2016.

#### **3.3 Populasi, Sampel, Besar Sampel, dan Teknik Pengambilan Sampel**

##### **3.3.1 Populasi Penelitian**

Populasi penelitian adalah seluruh pasien kanker payudara yang mendapatkan pengobatan hormonal adjuvan tamoksifen untuk 5 tahun di RSUP Dr. M. Djamil, Padang.

##### **3.3.2 Sampel Penelitian**

Sampel penelitian ini adalah pasien kanker payudara yang mendapatkan pengobatan hormonal adjuvan tamoksifen untuk 5 tahun yang tercatat di

rekam medik Bagian Bedah Onkologi RSUP Dr. M. Djamil Padang yang memenuhi kriteria penelitian.

Kriteria inklusi :

1. Pasien wanita yang telah didiagnosis kanker payudara oleh dokter spesialis onkologi
2. Mendapatkan pengobatan hormonal adjuvan tamoksifen untuk 5 tahun ( $\geq 1$  bulan untuk gambaran efek samping)

Kriteria eksklusi :

1. Data pasien tidak lengkap
2. Pasien tidak bersedia diwawancarai

### 3.3.2.1 Besar Sampel

Jumlah minimal sampel diambil dengan menggunakan rumus besar sampel untuk jenis penelitian deskriptif (Dahlan, 2010)

$$n = \frac{Z\alpha^2 PQ}{d^2}$$

Keterangan :

n = jumlah sampel minimal

$Z\alpha$  = tingkat kepercayaan yang dikehendaki ( diambil 95% =1,96)

P = Proporsi penyakit atau keadaan yang akan dicari (dipakai 0,5)

Q = 1-P

d = Tingkat ketepatan relatif yang dipakai (10% = 0,1)

Dengan memasukkan nilai-nilai diatas pada rumus, diperoleh:

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,5 \times 0,5}{0,1^2}$$

$$n = 96,04 \text{ (dibulatkan menjadi 97)}$$



Sampel minimal yang diperlukan pada penelitian ini adalah 97 sampel. Jadi, jumlah sampel pada penelitian ini adalah 100 sampel (100 data sampel dari rekam medik bagian Bedah Onkologi dan 100 data sampel dari wawancara).

### 3.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional

#### 3.4.1 Variabel Penelitian

1. Karakteristik pasien kanker payudara dengan pengobatan tamoksifen

Definisi : karakteristik penderita yang tercatat di rekam medik bagian Bedah Onkologi RSUP Dr. M. Djamil dengan diagnosis kanker payudara dan mendapatkan pengobatan hormonal adjuvan tamoksifen.

Cara Ukur : Observasi Rekam Medik dan wawancara

Alat Ukur : Data Rekam Medik dan kuisioner wawancara

Hasil Ukur : Pasien kanker payudara dengan pengobatan tamoksifen

Skala Ukur : Nominal

2. Hasil Pengobatan Tamoksifen

- a. *Disease-free survival*

Definisi : lama waktu (dihitung dari waktu pertamakali terapi atau pengobatan diberikan) dimana pasien dapat bertahan tanpa gejala atau kekambuhan dari penyakit selama periode pengobatan. Rekurensi meliputi rekurensi lokoregional: kanker kembali pada payudara yang sama, kelenjar getah bening sekitar payudara; didekat otot pektoralis, aksila, infraklavikula, supraklavikula, dan sekitar leher, atau rekurensi jauh (kanker menyebar ke organ lain)

Cara ukur : observasi

Alat ukur : data rekam medik

Skala ukur : nominal

Hasil ukur : Jumlah pasien berdasarkan *disease-free survival*

b. *Survival rate*

Definisi : persentase dari pasien yang masih hidup / meninggal dalam pengobatan selama periode tertentu (5tahun) dimulai dari pertama didiagnosis atau waktu pertama pengobatan.

Cara ukur : observasi

Alat ukur : data rekam medik

Skala ukur : nominal

Hasil ukur : Jumlah pasien kanker payudara yang masih hidup/ meninggal berdasarkan *survival-rate* untuk 5 tahun

c. Efek Samping

Definisi : Gejala yang tidak diinginkan yang timbul akibat dari pengobatan (American Cancer Society, 2016).

Cara ukur : wawancara

Alat ukur : kuisioner

Skala ukur : Ordinal

Hasil ukur : 1 = tidak ada

2 = ada, meliputi (*Breastcancer.org.*, 2016) :

- |                     |                     |
|---------------------|---------------------|
| 1. mual             | 8. mudah lelah      |
| 2. konstipasi       | 9. nyeri kepala     |
| 3. <i>hot-flash</i> | 10. gangguan libido |

- |                       |                        |
|-----------------------|------------------------|
| 4. <i>mood swings</i> | 11. nyeri tulang       |
| 5. depresi*           | 12. tromboemboli       |
| 6. rambut rontok      | 13. stroke             |
| 7. kulit kering       | 14. kanker endometrium |

\*Skala Depresi Geriatri

### 3.5 Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan adalah data rekam medik pasien di Divisi Bedah Onkologi RSUP Dr. M. Djamil Padang dan kuisiонер wawancara berisi identitas pasien dan pertanyaan mengenai efek samping pengobatan adjuvan tamoksifen.

### 3.6 Prosedur Pengumpulan Data

Sumber data adalah data primer dan data sekunder. Data primer adalah data yang diperoleh menggunakan kuisiонер wawancara mengenai efek samping pengobatan adjuvan tamoksifen dengan teknik wawancara. Data sekunder yaitu data yang diperoleh dari rekam medik pasien kanker payudara dengan pengobatan tamoksifen di Divisi Bedah Onkologi RSUP Dr. M. Djamil meliputi identitas dan data pasien kanker payudara dengan pengobatan adjuvan tamoksifen. Setelah data diperoleh, data dievaluasi, diolah dan dianalisis.

### 3.7 Cara Pengolahan Data dan Analisis Data

#### 3.7.1 Pengolahan Data

Data akan diolah dan dianalisis dengan menggunakan aplikasi perangkat lunak di komputer.

### 3.7.2 Analisis data

Analisis data yang dilakukan yaitu analisis univariat dan analisis survival. Analisis univariat digunakan untuk menggambarkan distribusi frekuensi dan gambaran efek samping, setiap variabel yang disajikan dalam bentuk tabel persentase. Analisis survival untuk menggambarkan *disease-free survival* dan *survival rate* yang disajikan dalam bentuk tabel dan grafik.

