

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kanker Payudara

1. Definisi Kanker Payudara

Kanker payudara adalah kondisi ketika sel-sel abnormal di jaringan payudara tumbuh secara tidak terkendali dan membentuk benjolan atau tumor ganas. Penyakit ini bisa menyerang siapa saja, tetapi paling umum terjadi pada wanita. Kanker ini berpotensi menyebar ke jaringan di sekitarnya atau ke bagian tubuh lain jika tidak segera ditangani. Deteksi dini sangat penting karena dapat meningkatkan peluang keberhasilan pengobatan dan memperlambat perkembangan penyakit (detikHealth, 2024).

Dalam literatur medis, kanker payudara (*carcinoma mammae*) didefinisikan sebagai suatu keganasan yang berasal dari jaringan payudara, baik dari epitel duktus maupun lobulusnya. Sel-sel kanker ini mengalami kehilangan pengendalian dan mekanisme normal, sehingga tumbuh dengan cepat dan tidak terkendali. Jika tidak ditangani, sel-sel ini dapat menyebar ke jaringan sekitarnya atau organ lain melalui aliran darah atau sistem limfatik (Rizka *et al.*, 2022).

Menurut data dari *World Health Organization* (WHO), kanker payudara merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita. Tingginya angka kematian disebabkan oleh keterlambatan dalam mendeteksi penyakit ini, sehingga banyak kasus ditemukan pada stadium lanjut yang sulit disembuhkan (Tresnasih & Anggraini, 2023).

Lebih lanjut, kanker payudara adalah penyakit heterogen yang merupakan suatu neoplasma ganas dengan pertumbuhan jaringan payudara abnormal yang berbeda dengan jaringan di sekitarnya. Penyebab pasti dari kanker payudara belum diketahui, namun beberapa faktor risiko telah diidentifikasi, seperti riwayat keluarga, faktor genetik, paparan radiasi, faktor reproduksi, serta konsumsi lemak yang berlebih (Sofa *et al.*, 2023).

2. Etiologi Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan penyakit multifaktorial yang disebabkan oleh interaksi kompleks antara faktor genetik, hormonal, lingkungan, dan gaya hidup. Meskipun penyebab pasti kanker payudara belum sepenuhnya dipahami, berbagai faktor risiko telah diidentifikasi

yang dapat meningkatkan kemungkinan terjadinya penyakit ini (Masyhar & Anisa, 2022).

2.1 Faktor Risiko yang Tidak Dapat Dimodifikasi

2.1.1 Usia. Risiko kanker payudara meningkat seiring bertambahnya usia. Sebagian besar kasus terjadi pada wanita berusia di atas 50 tahun.

2.1.2 Riwayat Keluarga dan Genetik. Wanita dengan riwayat keluarga yang menderita kanker payudara memiliki risiko lebih tinggi. Mutasi genetik tertentu, seperti BRCA1 dan BRCA2, juga dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara.

2.1.3 Usia Menarche dan Menopause. Menarche (haid pertama) sebelum usia 12 tahun dan menopause setelah usia 55 tahun meningkatkan risiko kanker payudara karena paparan estrogen yang lebih lama (Warongan & Suryani, 2024).

2.2 Faktor Risiko yang Dapat Dimodifikasi

2.2.1 Obesitas dan Kurang Aktivitas Fisik. Kelebihan berat badan, terutama setelah menopause, dan kurangnya aktivitas fisik dapat meningkatkan risiko kanker payudara. Lemak tubuh yang berlebih dapat meningkatkan kadar estrogen, yang berperan dalam perkembangan kanker payudara.

2.2.2 Konsumsi Alkohol. Mengonsumsi alkohol secara berlebihan telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker payudara. Bahkan konsumsi alkohol dalam jumlah kecil dapat meningkatkan risiko.

2.2.3 Penggunaan Kontrasepsi Hormonal. Penggunaan pil kontrasepsi dalam jangka panjang dapat sedikit meningkatkan risiko kanker payudara. Namun, risiko ini cenderung menurun setelah penghentian penggunaan.

2.2.4 Tidak Menyusui. Wanita yang tidak menyusui memiliki risiko lebih tinggi terkena kanker payudara dibandingkan dengan mereka yang menyusui. Menyusui dapat menurunkan risiko dengan mengurangi jumlah siklus menstruasi seumur hidup, sehingga mengurangi paparan estrogen.

2.2.5 Paparan Radiasi. Paparan radiasi, terutama pada dada, dapat meningkatkan risiko kanker payudara, terutama jika paparan terjadi pada usia muda (Masyhar & Anisa, 2022; Warongan & Suryani, 2024).

3. Patofisiologi Kanker Payudara

Evaluasi patologis jaringan payudara dilakukan untuk menetapkan diagnosis histologis dan untuk memastikan ada tidaknya faktor-faktor lain yang dianggap memengaruhi prognosis.

3.1 Karsinoma Invasif. Kanker payudara invasif adalah kelompok lesi yang secara histologis heterogen. Sebagian besar kanker payudara merupakan adenokarsinoma dan diklasifikasikan berdasarkan penampilan mikroskopisnya menjadi karsinoma duktal atau lobular, sesuai dengan struktur duktus dan lobulus pada payudara normal. Berbagai tipe histologis kanker payudara ini memiliki prognosis yang berbeda-beda, tetapi belum diketahui apakah respons terhadap terapi juga berbeda, karena pasien dalam uji terapi biasanya tidak dibagi menurut tipe histologis.

Lima tipe paling umum dari kanker payudara invasif dijelaskan secara singkat berikut ini:

- a. Karsinoma duktal invasif (*infiltrating ductal carcinoma*, IDC) adalah yang paling umum, sekitar 75% dari semua kanker payudara invasif. Tumor ini sering menyebar ke kelenjar getah bening aksila, dan prognosisnya lebih buruk dibandingkan beberapa tipe histologis lain.
- b. Karsinoma lobular invasif (*infiltrating lobular carcinoma*, ILC) menyumbang sekitar 15% dari tumor payudara. Temuan klinis dan radiologisnya cenderung lebih samar. Biasanya muncul sebagai area penebalan yang tidak jelas di payudara, berbeda dengan benjolan nyata yang khas pada IDC. ILC juga lebih sulit dideteksi dengan mammografi. Secara keseluruhan, ILC dan IDC memiliki kemungkinan keterlibatan kelenjar aksila dan kekambuhan penyakit yang serupa, tetapi lokasi metastasis dapat berbeda. IDC lebih sering bermetastasis ke tulang, hati, paru-paru, atau otak, sementara ILC cenderung menyebar ke leptomeninges, permukaan peritoneal, retroperitoneum, saluran pencernaan, organ reproduksi, dan lokasi lain yang tidak biasa.
- c. Tipe khusus yang lebih jarang dari kanker invasif meliputi cribriform, mukinosis, tubular, dan papillary, dengan prognosis yang lebih baik dibanding tipe umum.

Situasi khusus klinis dan histologis meliputi:

- a. Penyakit Paget pada payudara, ditandai oleh sel neoplastik di area puting dan areola, dengan gejala klinis seperti perubahan eksim pada puting disertai rasa gatal, terbakar, keluar cairan, atau perdarahan.
- b. Tumor Phyllodes, tumor langka dengan subtype yang bervariasi dari jinak hingga ganas. Tumor ini biasanya tumbuh cepat, tidak nyeri, dan dapat menyerupai fibroadenoma.
- c. Karsinoma inflamasi payudara (IBC) adalah tipe langka dan agresif, secara klinis ditandai oleh edema kulit yang nyata, kemerahan, rasa hangat, dan pengerasan jaringan di bawah kulit. Biopsi kulit yang terlibat menunjukkan adanya sel kanker dalam limfatik dermal. IBC biasanya muncul secara cepat dan sering disalahartikan sebagai selulitis atau mastitis infeksi. Prognosis pasien dengan IBC buruk walaupun penyakit tampak masih lokal.

3.2 Karsinoma Noninvasif. Seperti pada karsinoma invasif, lesi noninvasif juga dapat dibagi secara luas menjadi kategori duktal dan lobular. Perkembangan keganasan merupakan proses multistep dan kanker payudara invasif memiliki fase pra-invasif (*in situ*). Pada fase karsinoma *in situ*, sel epitel normal mengalami perubahan genetik yang menyebabkan transformasi menjadi ganas. Sel-sel yang telah berubah ini kemudian mengalami proliferasi dan menumpuk di dalam lobulus atau duktus, namun belum memiliki kemampuan untuk menembus membran basal. Karsinoma *in situ* didiagnosis ketika transformasi ganas sudah terjadi tetapi membran basal masih utuh.

Penggunaan mammografi skrining secara luas disertai biopsi dan peningkatan kesadaran patologis terhadap kanker payudara noninvasif telah meningkatkan diagnosis karsinoma *in situ*. Diperkirakan pada tahun 2021 terdapat sekitar 49.290 kasus baru *ductal carcinoma in situ* (DCIS) pada wanita. Sejarah alami dari kondisi ini belum sepenuhnya diketahui, sehingga masih diperdebatkan apakah karsinoma *in situ* merupakan kanker pra-invasif atau hanya merupakan penanda epitel yang tidak stabil yang menunjukkan risiko meningkat untuk berkembang menjadi kanker agresif. DCIS lebih sering didiagnosis dibandingkan *lobular carcinoma in situ* (LCIS). Sebagian besar kasus DCIS ditemukan melalui biopsi yang dilakukan untuk *microcalcifications* yang berkelompok pada mammografi skrining, yang merupakan ciri khas dari penyakit ini (DiPiro *et al.*, 2023).

4. Manifestasi Klinis

Gejala awal kanker payudara umumnya berupa benjolan yang tidak menimbulkan rasa nyeri. Massa tumor yang khas bersifat tunggal (*soliter*), berada di satu sisi payudara (*unilateral*), bertekstur padat dan keras, memiliki bentuk tidak teratur, serta tidak mudah digerakkan. Perubahan pada puting, seperti retraksi atau keluarnya cairan, jarang ditemukan.

Pada stadium lanjut, pasien dapat menunjukkan tanda-tanda inflamasi pada kulit, seperti kemerahan, edema, peningkatan suhu lokal, dan penebalan kulit yang menyerupai kulit jeruk (*peau d'orange*). Gejala kanker payudara metastatik (MBC) sangat bergantung pada lokasi penyebarannya, yang dapat mencakup nyeri tulang, sesak napas, nyeri atau pembesaran abdomen, penyakit kuning (ikterus), hingga perubahan status mental (DiPiro *et al.*, 2023).

5. Diagnosis

5.1 Pemeriksaan Awal dan Riwayat. Penanganan awal pada wanita yang datang dengan benjolan di payudara atau gejala yang dicurigai sebagai kanker payudara harus dimulai dengan pengambilan riwayat medis secara cermat dan pemeriksaan fisik payudara. Riwayat yang lengkap dan pemeriksaan fisik penting untuk mengidentifikasi adanya massa atau tanda lain yang mencurigakan sebelum melakukan pemeriksaan pencitraan lebih lanjut.

5.2 Pencitraan Mammografi dan Metode Lain. Mammografi diagnostik tiga dimensi adalah alat utama untuk mendeteksi kanker payudara. Kanker biasanya tampak pada mammografi sebagai massa, kumpulan kalsifikasi, atau gabungan keduanya. Namun, densitas payudara memengaruhi kemampuan mammografi dalam mendeteksi kanker. Faktor-faktor seperti usia, status menopause, dan penggunaan terapi hormon dapat memengaruhi densitas payudara. Selain mammografi, ultrasonografi, MRI, digital mammografi, dan tomosintesis juga digunakan, terutama untuk wanita dengan payudara yang padat atau kasus khusus seperti karsinoma inflamasi payudara (IBC). Kualitas teknis pemeriksaan dan keahlian radiolog juga sangat berpengaruh pada keakuratan diagnosis.

5.3 Biopsi Payudara. Jika ditemukan kelainan pada mammografi yang mencurigakan keganasan atau ada benjolan yang dapat diraba, biopsi payudara diperlukan untuk memastikan diagnosis. Ada tiga metode biopsi yang digunakan: aspirasi jarum halus (*fine-*

needle aspiration), biopsi jarum inti (*core needle biopsy*), dan biopsi eksisional (*excisional biopsy*). Biopsi eksisional mengangkat seluruh jaringan abnormal. Sedangkan biopsi jarum dilakukan secara perkutaneus, dengan biopsi jarum inti yang mengambil inti jaringan, dan aspirasi jarum halus yang hanya mengambil sel dari area mencurigakan. Biopsi jarum inti menjadi metode biopsi yang disarankan terutama untuk kelainan mammografi yang tidak dapat diraba. Metode ini memberikan diagnosis histologis yang lebih pasti, mengurangi risiko sampel yang tidak memadai, dan mampu membedakan antara kanker invasif dan kanker *in situ*, sesuatu yang tidak dapat dilakukan oleh aspirasi jarum halus. Setelah diagnosis keganasan dikonfirmasi dengan biopsi jarum inti, tindakan bedah lanjutan dilakukan, baik sebelum maupun setelah terapi sistemik, untuk memastikan seluruh jaringan abnormal terangkat.

5.4 Presentasi Klinis Kanker Payudara. Pada banyak kasus, pasien kanker payudara tidak menunjukkan gejala karena kanker terdeteksi pada tahap awal lewat mammografi skrining rutin. Gejala lokal yang paling umum adalah benjolan yang tidak menimbulkan rasa nyeri saat diraba. Gejala lain yang jarang ditemui meliputi nyeri, keluarnya cairan dari puting, retraksi atau cekungan pada puting atau kulit payudara, serta pembengkakan, kemerahan, atau rasa hangat pada kulit. Kelenjar getah bening di daerah sekitar payudara juga bisa membesar jika kanker sudah meluas ke area tersebut.

5.5 Gejala Metastasis Sistemik. Jika kanker sudah menyebar ke organ lain, gejala yang timbul sangat bervariasi sesuai lokasi metastasis. Misalnya, pasien dapat mengalami nyeri tulang, kesulitan bernapas, nyeri atau pembesaran perut, penyakit kuning, atau perubahan kondisi mental.

5.6 Tes Laboratorium dan Penanda Tumor. Pada kanker payudara yang sudah metastasis, kadar penanda tumor seperti *cancer antigen 15-3* (CA 15-3) dan *carcinoembryonic antigen* (CEA) dapat meningkat. Pemeriksaan fungsi hati dan kadar alkaline phosphatase juga dapat meningkat bila terjadi metastasis ke hati atau tulang.

5.7 Pemeriksaan Diagnostik Tambahan. Selain mammografi (dengan atau tanpa ultrasonografi atau MRI), biopsi diperlukan untuk penilaian patologi dan untuk menentukan status reseptor hormon (estrogen, progesteron) dan *HER2* pada tumor. Pemeriksaan lanjutan untuk mengetahui penyebaran sistemik kanker meliputi foto rontgen

dada, CT scan dada, bone scan, CT atau USG abdomen, serta MRI (DiPiro *et al.*, 2023).

6. Stadium Kanker Payudara

Menurut DiPiro *et al.* (2023), penentuan stadium kanker payudara didasarkan pada sistem TNM (Tumor, Node, Metastasis) yang ditetapkan oleh *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Sistem ini mengevaluasi tiga komponen utama, yaitu ukuran dan perluasan tumor primer (T), keterlibatan kelenjar getah bening regional (N), serta adanya metastasis jauh (M). Penetapan stadium sangat penting untuk menentukan prognosis dan menjadi dasar dalam pengambilan keputusan terapi.

Secara sederhana, stadium kanker payudara dapat dinyatakan sebagai berikut:

6.1 Kanker Payudara Dini

- a. Stadium 0: Karsinoma *in situ*, yaitu kanker yang belum menginvasi jaringan di sekitarnya.
- b. Stadium I: Tumor invasif berukuran ≤ 2 cm tanpa keterlibatan kelenjar getah bening.
- c. Stadium II: Tumor berukuran >2 cm hingga ≤ 5 cm dan/atau terdapat keterlibatan kelenjar getah bening regional.

6.2 Kanker Payudara Stadium Lanjut Lokal

- a. Stadium III: Tumor berukuran >5 cm dan/atau keterlibatan kelenjar getah bening yang luas, termasuk keterlibatan dinding dada atau kulit. Termasuk juga kanker payudara inflamasi yang berkembang cepat.

6.3 Kanker Payudara Stadium Lanjut atau Metastatik

- a. Stadium IV: Adanya metastasis ke organ jauh dari payudara dan kelenjar getah bening regional, seperti tulang, paru-paru, atau hati.

7. Penatalaksanaan Kanker Payudara

Tujuan utama pengobatan karsinoma noninvasif adalah mencegah perkembangan menjadi kanker invasif. Sekitar 15–50% lesi DCIS dapat berkembang menjadi kanker invasif bila tidak diobati. Karena belum dapat diprediksi siapa yang akan mengalami progresi, maka semua kasus sebaiknya ditangani.

Penatalaksanaan DCIS bergantung pada lokasi, ukuran, dan jenis patologinya. Terapi meliputi pembedahan (mastektomi atau lumpektomi), terapi radiasi, dan terapi hormon bila positif reseptor hormon. Diseksi kelenjar getah bening aksila (ALND) umumnya tidak

diperlukan, namun biopsi sentinel bisa dipertimbangkan. Kemoterapi tidak berperan dalam DCIS murni. Tamoxifen (selama 5 tahun) bisa diberikan untuk wanita pre- dan pascamenopause dengan DCIS reseptor hormon positif. Pada wanita pascamenopause, anastrozole juga bisa dipertimbangkan, khususnya di bawah usia 60 tahun.

Sementara itu, LCIS biasanya ditemukan secara insidental saat biopsi. LCIS tidak selalu merupakan prekursor kanker, namun menjadi penanda risiko. Risiko berkembangnya kanker invasif dalam 10 tahun adalah 13,9%, dengan risiko serupa di kedua payudara. Penatalaksanaannya meliputi observasi jangka panjang (pemeriksaan fisik dan mamografi tahunan) atau, dalam kasus tertentu, mastektomi bilateral. Radioterapi dan kemoterapi sistemik tidak dianjurkan. Kemoprevensi dengan tamoxifen, raloxifene, anastrozole, atau exemestane dapat dipertimbangkan, tergantung status menopause dan faktor risiko.

7.1 Kanker Payudara Kuratif (Stadium I–III). Tujuan utama pengobatan kuratif kanker payudara stadium I–III adalah menyembuhkan penyakit melalui kombinasi operasi, radiasi, dan terapi sistemik. Terapi sistemik dapat diberikan sebelum operasi (*neoadjuvan*) untuk mengecilkan tumor, atau setelah operasi (*adjuvan*) untuk mencegah kekambuhan mikrometastatik. Pasien dan dokter perlu mempertimbangkan manfaat terapi sistemik terhadap risiko jangka pendek dan panjangnya.

7.1.1 Terapi Lokoregional. Sebagian besar pasien dengan kanker payudara stadium awal bisa disembuhkan melalui pembedahan, terutama dengan terapi konservasi payudara (BCT). BCT mencakup pengangkatan sebagian jaringan payudara, pemeriksaan kelenjar getah bening, dan radioterapi. Hasil kelangsungan hidup BCT sebanding dengan mastektomi, meskipun risiko kekambuhan lokal sedikit lebih tinggi. Mastektomi total biasanya dipilih bila pasien memiliki mutasi genetik (misalnya BRCA), banyak tumor dalam satu payudara, atau tidak bisa mencapai margin bedah negatif.

Radiasi setelah BCT mengurangi risiko kekambuhan dan kematian akibat kanker payudara. Terapi radiasi bisa dilakukan dalam waktu 3–5 minggu. Setelah mastektomi, radiasi tambahan diberikan jika tumor besar atau kelenjar getah bening banyak yang terlibat.

Untuk mengevaluasi penyebaran kanker, pemeriksaan kelenjar getah bening aksila sangat penting. Namun, prosedur ini bisa

menyebabkan efek samping seperti limfedema. Karena itu, biopsi kelenjar sentinel (SLNB) kini lebih sering digunakan, karena lebih minim risiko dan tetap akurat. Jika kelenjar sentinel negatif, tidak perlu dilakukan diseksi lebih lanjut. Tetapi jika positif dan pasien tidak menjalani terapi radiasi, pengangkatan kelenjar tambahan tetap dipertimbangkan.

7.1.2 Terapi Sistemik. Terapi sistemik untuk kanker payudara bertujuan kuratif, terutama pada pasien dengan kanker inflamatori atau stadium lanjut yang tidak dapat dioperasi. Kemoterapi *neoadjuvan* (sebelum operasi) digunakan untuk mengecilkan tumor dan meningkatkan kemungkinan keberhasilan operasi.

7.1.3 Pengujian Genomik. Pengujian genomik merupakan pendekatan penting dalam memprediksi risiko metastasis jauh dan kematian pada pasien kanker payudara stadium awal, khususnya yang tidak memiliki keterlibatan kelenjar getah bening. Beberapa uji ekspresi gen multigen kini tersedia secara komersial untuk membantu pengambilan keputusan terkait pemberian kemoterapi *adjuvan*. Salah satunya adalah *Oncotype DX*®, yang mengukur ekspresi 21 gen menggunakan metode RT-PCR dan menghasilkan skor kekambuhan untuk memprediksi risiko kekambuhan jauh atau kematian. Skor rendah (≤ 15) menunjukkan bahwa terapi endokrin saja sudah cukup, sementara skor tinggi (≥ 26) menunjukkan perlunya tambahan kemoterapi. Pasien dengan skor menengah (16–25) dipertimbangkan untuk kemoterapi tergantung pada status menopause. Selain itu, *MammaPrint*® menilai ekspresi 70 gen menggunakan teknologi mikroarray untuk menentukan apakah pasien memiliki risiko kekambuhan tinggi atau rendah, tanpa memperhatikan status reseptor hormon. Sementara itu, *Prosigna*® (PAM50) mengukur 50 gen utama dan 5 gen kontrol untuk memprediksi kemungkinan kekambuhan dalam 10 tahun pada pasien pascamenopause dengan kanker payudara ER-positif yang menjalani terapi endokrin, terlepas dari status kelenjar getah bening. Secara keseluruhan, pengujian genomik membantu individualisasi terapi dan menghindari overtreatment pada pasien dengan risiko rendah.

7.1.4 Kemoterapi Sitotoksik. Kemoterapi sitotoksik *adjuvan* diberikan setelah pengobatan lokal (operasi atau radiasi) pada pasien kanker payudara stadium awal yang tidak menunjukkan bukti metastasis jauh tetapi memiliki risiko kekambuhan tinggi. Hal ini disebabkan kemungkinan adanya mikrometastasis yang tidak terdeteksi dan tidak

bisa diatasi hanya dengan tindakan lokal. Oleh karena itu, terapi sistemik diperlukan untuk meningkatkan kelangsungan hidup bebas penyakit (*disease-free survival*) dan kelangsungan hidup keseluruhan (*overall survival*), terutama pada pasien dengan risiko tinggi seperti keterlibatan kelenjar getah bening, status *HER2*-positif, atau ER-negatif.

Kemoterapi *adjuvan* biasanya melibatkan kombinasi obat sitotoksik seperti antrasiklin (doxorubicin, epirubicin), taksan (paclitaxel, docetaxel), cyclophosphamide, fluorouracil, dan methotrexate. Kombinasi antrasiklin dan taksan terbukti efektif dalam menurunkan risiko kekambuhan dan kematian, baik pada pasien node-positif maupun sebagian pasien node-negatif dengan risiko tinggi. Penambahan taksan ke rejimen berbasis antrasiklin meningkatkan kelangsungan hidup bebas penyakit sekitar 12,4% dalam 5 tahun. Rejimen lain seperti capecitabine juga digunakan sebagai terapi tambahan, khususnya pada pasien yang tidak mencapai respons patologis lengkap setelah terapi *neoadjuvan*.

Selain terapi *adjuvan*, kemoterapi sistemik juga diberikan secara *neoadjuvan* (sebelum operasi) terutama untuk kanker payudara lokal lanjut atau inflamatori. Tujuan terapi *neoadjuvan* adalah mengecilkan ukuran tumor agar memungkinkan tindakan *breast-conserving surgery* (BCT), serta menilai respons terapi. Respons patologis lengkap (pCR) setelah *neoadjuvan* berkorelasi dengan prognosis yang lebih baik. Kemoterapi *neoadjuvan* kini juga direkomendasikan untuk pasien stadium awal berisiko tinggi.

Pada kanker payudara triple-negatif (TNBC), yang tidak mengekspresikan ER, PR, maupun *HER2*, kemoterapi sitotoksik menjadi andalan karena tidak responsif terhadap terapi endokrin atau target. Meskipun prognosisnya buruk, TNBC cenderung lebih responsif terhadap kemoterapi *neoadjuvan*. Pasien TNBC yang mencapai pCR memiliki kelangsungan hidup jangka panjang yang baik. Penambahan carboplatin dalam kemoterapi *neoadjuvan* untuk TNBC meningkatkan angka pCR, tetapi juga meningkatkan toksisitas.

Durasi kemoterapi *adjuvan* umumnya berlangsung antara 12 hingga 24 minggu, tergantung pada rejimen yang digunakan. Idealnya, terapi dimulai dalam 12 minggu setelah operasi. Penting untuk memperhatikan “intensitas dosis” (jumlah obat per minggu per m² luas permukaan tubuh) dan “kepadatan dosis” (pengurangan interval antar siklus) guna mencapai hasil terapi optimal. Pengurangan dosis sebaiknya

dihindari kecuali karena toksisitas berat, karena intensitas dosis berhubungan dengan efektivitas.

Kemoterapi sitotoksik memiliki sejumlah efek samping jangka pendek yang umumnya dapat ditoleransi. Efek yang sering muncul antara lain mual, muntah, alopecia, kelelahan, neuropati perifer, dan mielosupresi. Pasien usia subur sering mengalami amenore yang kadang bersifat permanen. Efek jangka panjang termasuk risiko leukemia akibat agen alkilasi dan inhibitor topoisomerase II, serta kardiotoxsisitas dari antrasiklin. Risiko kardiomiopati dari doxorubicin meningkat pada dosis kumulatif tinggi, tetapi dapat diminimalkan dengan pemberian infus kontinu. Taksan dapat menyebabkan reaksi hipersensitivitas, nyeri otot, dan neuropati perifer.

Perkembangan terapi suportif, seperti antiemetik yang lebih efektif dan faktor pertumbuhan mieloid (misalnya G-CSF), telah membantu mengurangi efek samping dan menjaga kepatuhan pasien terhadap kemoterapi. Terapi ini penting terutama pada rejimen dengan kepadatan tinggi atau pada pasien usia lanjut. Pemilihan rejimen kemoterapi didasarkan pada panduan internasional (NCCN, ASCO, ESMO, St. Gallen) dan perlu disesuaikan dengan karakteristik pasien serta status reseptor tumor.

Alat prognostik genetik seperti *Oncotype DX*® dapat membantu memprediksi manfaat kemoterapi, terutama pada pasien dengan ER-positif dan *HER2*-negatif, serta node-negatif. Tes ini berguna untuk menghindari pemberian kemoterapi yang tidak perlu, namun hanya direkomendasikan untuk subkelompok tertentu. Hingga saat ini, belum semua rejimen dibandingkan langsung dalam uji klinis acak, sehingga panduan tetap menyisakan ruang untuk individualisasi terapi.

7.1.5 Terapi Biologis atau Bertarget (*Targeted Therapy*).

Terapi yang menargetkan molekul tertentu dikenal sebagai terapi bertarget. Banyak di antaranya merupakan terapi biologis, seperti trastuzumab, antibodi monoklonal yang menargetkan reseptor *HER2*. Trastuzumab direkomendasikan untuk pasien kanker payudara stadium awal *HER2*-positif, baik bersamaan maupun setelah kemoterapi, karena menurunkan risiko kekambuhan sebesar 48% serta meningkatkan angka bebas penyakit dan kelangsungan hidup keseluruhan.

Meskipun manfaat trastuzumab jelas, rejimen optimalnya masih diperdebatkan. Umumnya, digunakan bersama antrasiklin dan taksan, baik bersamaan maupun sekuensial. Pemberian bersamaan cenderung

lebih efektif dibandingkan sekuensial, terutama dalam meningkatkan angka bebas penyakit dan kelangsungan hidup. Trastuzumab tanpa antrasiklin juga efektif dengan risiko kardi toksisitas yang lebih rendah. Durasi penggunaan biasanya 52 minggu.

Penambahan pertuzumab ke dalam rejimen trastuzumab dan kemoterapi meningkatkan respons lengkap (pCR) pada terapi *neoadjuvan*, khususnya pada tumor >2 cm atau dengan kelenjar getah bening positif. Hal ini juga meningkatkan angka bebas penyakit invasif dan kelangsungan hidup. FDA telah menyetujui kombinasi ini dalam terapi *adjuvan* untuk pasien risiko tinggi. Kini tersedia juga formulasi subkutan pertuzumab-trastuzumab.

Trastuzumab meningkatkan risiko efek samping jantung, terutama jika diberikan setelah antrasiklin. Risiko gagal jantung simtomatik sekitar 0,5–4%. Pemberian sekuensial dan rejimen non-antrasiklin menurunkan risiko tersebut. Penggunaan bersamaan dengan antrasiklin tidak disarankan di luar uji klinis karena kardi toksisitas lebih tinggi.

Pemberian trastuzumab bersamaan dengan radioterapi tidak meningkatkan efek samping jantung atau toksisitas radiasi secara signifikan. Oleh karena itu, kombinasi ini tetap dilakukan bila radioterapi dibutuhkan.

Trastuzumab dengan kemoterapi merupakan standar untuk pasien *HER2*-positif, node-positif, dan node-negatif berisiko tinggi. Pada tumor kecil (<3 cm), node-negatif, manfaatnya masih diperdebatkan. Namun, sebuah studi menunjukkan hasil baik dengan paclitaxel + trastuzumab selama 12 minggu, dilanjutkan trastuzumab total 1 tahun, dengan angka bebas penyakit 93% dalam 7 tahun.

Neratinib, inhibitor tirosin kinase oral, dapat diberikan setelah trastuzumab untuk terapi *adjuvan* lanjutan pada pasien berisiko tinggi. Efek samping utamanya adalah diare. Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) direkomendasikan untuk pasien dengan sisa penyakit pasca terapi *neoadjuvan*. T-DM1 meningkatkan angka bebas penyakit invasif dan memiliki efek samping seperti neuropati perifer, trombositopenia, dan gangguan hati.

7.1.6 Terapi Endokrin. Terapi endokrin untuk kanker payudara stadium awal meliputi tamoxifen, toremifene, ooforektomi, radiasi ovarium, agonis LHRH (misalnya goserelin, triptorelin), dan Aromatase Inhibitor (AI). Pemilihan tergantung pada status menopause pasien. Jika

kemoterapi dan radioterapi tidak diperlukan, terapi endokrin biasanya dimulai setelah operasi. Jika kemoterapi diperlukan, terapi endokrin dimulai setelahnya. Penggunaan bersamaan dengan radioterapi masih kontroversial.

Tamoxifen merupakan terapi endokrin *adjuvan* standar, khususnya pada wanita premenopause. Tamoxifen adalah SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulator*) yang memiliki efek antiestrogen pada payudara dan efek estrogenik pada jaringan lain. Metabolisme tamoxifen kompleks dan menghasilkan metabolit aktif seperti endoxifen, yang memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor estrogen (ER). Polimorfisme genetik (terutama CYP2D6) dapat memengaruhi efektivitasnya. Obat penghambat CYP2D6 (seperti fluoxetine) dapat menurunkan kadar endoxifen dan sebaiknya dihindari.

Durasi terapi tamoxifen adalah 5–10 tahun. Studi seperti ATLAS dan aTTom menunjukkan bahwa terapi 10 tahun dapat menurunkan risiko kekambuhan, meskipun risikonya meningkat terhadap kanker endometrium dan emboli paru. Efek samping umum meliputi *hot flashes* dan keputihan. Tamoxifen juga mengurangi risiko patah tulang, tetapi meningkatkan risiko stroke, DVT, dan kanker endometrium pada wanita ≥ 50 tahun.

Pada wanita premenopause, penekanan ovarium dengan agonis LHRH atau ablation ovarium memberikan manfaat. Kombinasi AI + LHRH lebih efektif dibanding tamoxifen saja, meskipun meningkatkan gejala menopause. Tamoxifen masih dapat digunakan pada pasien dengan risiko kekambuhan rendah atau intoleransi terhadap Aromatase Inhibitor (AI).

Pada wanita pascamenopause, AI adalah terapi utama. AI yang tersedia meliputi anastrozole, letrozole, dan exemestane, yang memiliki efektivitas dan profil toksisitas serupa. Efek sampingnya mencakup osteoporosis, nyeri otot/sendai, *hot flashes*, dan kekeringan vagina. AI sebaiknya dikombinasikan dengan agen pembentuk tulang pada pasien berisiko.

Pilihan terapi *adjuvan* untuk wanita pascamenopause dengan kanker payudara reseptor hormon positif mencakup berbagai skema penggunaan tamoxifen dan aromatase inhibitor (AI). Salah satu pendekatan adalah menggunakan AI selama 5 tahun penuh. Alternatif lainnya adalah memulai dengan tamoxifen selama 2 hingga 3 tahun, kemudian dilanjutkan dengan AI hingga mencapai total 5 tahun terapi

endokrin. Sebaliknya, pasien juga dapat memulai dengan AI selama 2 hingga 3 tahun dan kemudian beralih ke tamoxifen untuk menyelesaikan terapi selama 5 tahun. Skema lainnya adalah penggunaan tamoxifen selama 4,5 hingga 6 tahun, kemudian dilanjutkan dengan AI selama 5 tahun, atau mempertimbangkan untuk melanjutkan tamoxifen hingga total 10 tahun. Jika AI dikontraindikasikan atau tidak dapat ditoleransi oleh pasien, tamoxifen selama 5 hingga 10 tahun dapat dijadikan alternatif terapi yang efektif. Pemilihan rejimen ini disesuaikan dengan kondisi klinis dan preferensi pasien (DiPiro *et al.*, 2023).

7.2 Kanker Payudara Metastatik (MBC, Stadium IV).

Pengobatan kanker payudara metastatik (MBC) menggunakan terapi sitotoksik, endokrin, atau target dapat mengendalikan penyakit dan meningkatkan kualitas hidup. Pilihan terapi didasarkan pada ekspresi *HER2*, reseptor estrogen (ER), dan progesteron (PR) pada tumor. Tumor *HER2*-positif disarankan menggunakan kombinasi kemoterapi dan terapi target *HER2*, sedangkan tumor dengan ekspresi ER/PR tinggi lebih responsif terhadap terapi endokrin dan terapi target untuk mengatasi resistensi.

Pada kanker payudara triple-negatif (TNBC) dengan ekspresi PD-L1, imunoterapi ditambahkan ke kemoterapi. Pasien dengan tumor positif reseptor hormon dan *HER2* yang tidak toleran kemoterapi dapat menggunakan kombinasi agen endokrin dan terapi target *HER2*. Pasien dengan keterlibatan organ vital atau sistem saraf pusat umumnya memerlukan kemoterapi awal.

Respons terhadap terapi menurun pada lini kedua atau ketiga. Terapi endokrin dilakukan berurutan sampai tidak efektif, kemudian dilanjutkan dengan kemoterapi. Kombinasi simultan kemoterapi dan terapi endokrin biasanya dihindari karena toksisitas tanpa manfaat kelangsungan hidup tambahan.

Pasien dengan tumor reseptor hormon negatif atau progresif cepat diberikan kemoterapi. Pasien dengan metastasis tulang dianjurkan menerima agen pengubah tulang (pamidronat, zoledronat, denosumab) untuk mencegah komplikasi tulang, diberikan bersamaan dengan terapi kanker utama (DiPiro *et al.*, 2023).

7.2.1 Hasil yang Diharapkan. Kanker payudara metastatik (MBC) belum bisa disembuhkan, sehingga pengobatannya bersifat paliatif dengan fokus pada peningkatan kualitas hidup jangka panjang. Terapi umumnya dilakukan dengan kemoterapi agen tunggal secara

berurutan, kecuali jika kondisi membutuhkan respons cepat, maka kombinasi kemoterapi bisa dipertimbangkan. Terapi endokrin lebih ditoleransi dan cocok untuk pasien dengan reseptor hormon positif. Efektivitas pengobatan dipantau melalui tes laboratorium, pencitraan, dan gejala fisik. Pengobatan dilanjutkan selama pasien mampu mentoleransi dan penyakit tidak berkembang cepat. Pada akhirnya, fokus terapi bisa beralih ke perawatan suportif (hospis) bila kualitas hidup menjadi prioritas utama (DiPiro *et al.*, 2023).

7.2.2 Kemoterapi. Sebagian besar pasien kanker payudara metastatik (MBC) pada akhirnya membutuhkan kemoterapi sitotoksik. Pasien dengan tumor positif reseptor hormon yang tidak merespons terapi endokrin awal atau menjadi resisten juga memerlukan kemoterapi. Pasien dengan *triple negative breast cancer* (TNBC) harus langsung mendapat kemoterapi sebagai terapi awal.

Kemoterapi kombinasi memberikan respons objektif sekitar 47–55% pada pasien yang belum pernah menjalani kemoterapi. Pemilihan rejimen kemoterapi mempertimbangkan efektivitas, toksisitas, status performa, komorbiditas, agresivitas penyakit, dan preferensi pasien (jadwal, rute pemberian, frekuensi). Meskipun kemoterapi kombinasi efektif, terapi agen tunggal secara berurutan lebih disukai karena efek samping lebih ringan.

Sebagian besar pasien hanya mengalami respons parsial terhadap kemoterapi, dengan durasi respons bervariasi 3–15 bulan. Beberapa pasien dengan penyakit metastatik ringan bisa hidup 5–10 tahun atau lebih tanpa bukti penyakit. Median survival setelah kemoterapi bervariasi antara 10–33 bulan. Respons lebih baik terjadi pada pasien dengan performa baik, lokasi metastasis terbatas, dan riwayat respons baik sebelumnya.

Obat-obat kemoterapi yang umum digunakan termasuk doxorubicin, epirubicin, paclitaxel, docetaxel, capecitabine, fluorourasil, vinorelbine, gemcitabine, dan lainnya. Kelas obat paling aktif adalah antrasiklin dan taksan. Efek samping seperti kardiotoxikitas dan neuropati membatasi penggunaannya.

Jika metastasis terjadi dalam 6–12 bulan setelah terapi *adjuvan*, maka digunakan agen dari kelas berbeda. Antrasiklin liposomal seperti doxorubicin liposomal pegilasi memiliki toksisitas jantung lebih rendah dan efektivitas sebanding.

Paclitaxel mingguan memiliki profil toksisitas lebih baik dibanding setiap 3 minggu, tetapi risiko reaksi alergi masih ada. Docetaxel lebih baik diberikan tiap 3 minggu karena dosis mingguan lebih toksik.

Setelah antrasiklin dan taksan, agen tunggal seperti capecitabine, vinorelbine, atau gemcitabine digunakan, dengan respons 20–30%. Capecitabine satu-satunya yang disetujui FDA sebagai agen tunggal.

Agen antimikrotubul baru seperti ixabepilone dan eribulin efektif pada pasien yang sudah banyak mendapat terapi sebelumnya. Eribulin tidak menimbulkan reaksi alergi karena tidak menggunakan pelarut seperti Cremophor-EL.

Sacituzumab govitecan-hziy, *antibody-drug conjugate* (ADC), disetujui untuk TNBC metastatik setelah dua lini terapi, dengan efek samping umum seperti mual, diare, dan mielosupresi (DiPiro *et al.*, 2023).

7.2.3 Terapi Endokrin. Terapi endokrin digunakan sebagai terapi lini pertama pada pasien dengan kanker payudara metastatik (MBC) yang hormon-positif, sering kali dikombinasikan dengan agen target. Pemilihan terapi didasarkan pada status menopause, riwayat terapi sebelumnya, dan respons pasien. Terapi kombinasi dengan agen target meningkatkan efektivitas tetapi juga risiko efek samping.

Tujuan terapi endokrin adalah menurunkan kadar estrogen dalam darah atau menghambat efek estrogen pada sel kanker dengan memblokir reseptor hormon. Pilihan obat disesuaikan dengan status menopause. Kombinasi beberapa terapi endokrin tidak menunjukkan manfaat lebih dibandingkan monoterapi dan biasanya tidak direkomendasikan kecuali dalam uji klinis.

Beberapa kelas obat yang umum digunakan adalah:

- a. *Inhibitor aromatase* (AI) untuk wanita pascamenopause, menurunkan produksi estrogen dengan efek samping utama berupa osteoporosis, nyeri sendi, dan hot flashes. Contoh: anastrozol, letrozol, exemestan. AI tidak cocok untuk wanita premenopause kecuali dikombinasikan dengan supresi ovarium.
- b. Antiestrogen seperti tamoxifen dan toremifen (SERM) yang mengikat reseptor estrogen dan memiliki efek selektif di berbagai jaringan. Tamoxifen adalah yang paling umum digunakan dengan risiko efek samping termasuk peningkatan risiko kanker endometrium dan flare tumor sementara.

- c. SERD seperti fulvestrant, antiestrogen murni yang menghancurkan reseptor estrogen, digunakan pada terapi lini kedua, khususnya pada wanita pascamenopause dan bisa juga digunakan pada premenopause dengan supresi ovarium.

Pada wanita premenopause, terapi juga bertujuan menekan produksi estrogen dari ovarium melalui operasi, radiasi, atau supresi medis menggunakan analog LHRH (misalnya goserelin). Terapi LHRH menurunkan kadar estrogen seperti ooforektomi, dengan efek samping seperti amenorea dan *hot flashes*. Namun, terapi ini dapat menyebabkan *flare respons* sementara sehingga pasien harus dipantau.

Pemilihan terapi disesuaikan dengan kondisi pasien, efek samping yang diharapkan, dan respons terapi sebelumnya. Setelah terapi endokrin, kemoterapi dipertimbangkan jika terapi ini tidak lagi efektif (DiPiro *et al.*, 2023).

7.2.4 Terapi Biologis atau Bertarget (*Targeted Therapy*).

Terapi yang menargetkan molekul spesifik melalui mekanisme baru disebut terapi target. Banyak terapi target juga merupakan terapi biologis berupa antibodi monoklonal (mAbs). Pada kanker payudara, beberapa agen menargetkan protein yang berperan penting dalam pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker.

Inhibitor CDK, CDK-4 dan CDK-6 adalah enzim yang mengatur siklus sel. Pada beberapa kanker payudara, enzim ini mengaktifkan proses pembelahan sel yang tidak terkontrol. Inhibitor CDK seperti abemaciclib, palbociclib, dan ribociclib mencegah aktivitas ini dan memperlambat pertumbuhan kanker, terutama dikombinasikan dengan inhibitor aromatase (AI) atau fulvestrant. Efek samping utama adalah neutropenia dan diare (pada abemaciclib), serta risiko perpanjangan interval QT (pada ribociclib) yang perlu dimonitor dengan EKG.

Inhibitor mTOR, mTOR adalah enzim penting dalam regulasi proliferasi sel dan metabolisme. Everolimus, inhibitor mTOR oral, meningkatkan masa tanpa perkembangan penyakit jika dikombinasikan dengan terapi endokrin pada pasien yang penyakitnya memburuk saat terapi hormon. Efek samping serius meliputi stomatitis, anemia, dan pneumonitis, serta perlu pengawasan kadar gula darah dan lipid.

Inhibitor PI3K, PI3K mengatur pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel. Alpelisib, inhibitor PI3K, disetujui untuk pasien dengan mutasi PIK3CA yang sudah menjalani terapi endokrin. Efek samping

penting adalah hiperglikemia dan ruam, sehingga perlu pengawasan ketat dan pencegahan ruam dengan antihistamin.

Inhibitor PARP, PARP membantu memperbaiki kerusakan DNA. Pada pasien dengan mutasi BRCA1/2, PARP inhibitor seperti olaparib dan talazoparib meningkatkan masa tanpa perkembangan penyakit dibanding kemoterapi, dengan efek samping yang umumnya lebih ringan seperti anemia dan mual.

Agen Target *HER2*, *HER2* adalah protein penting dalam kanker payudara *HER2*-positif. Agen target *HER2* meliputi trastuzumab, pertuzumab, dan beberapa obat lain, yang biasanya dikombinasikan dengan kemoterapi sebagai terapi lini pertama. Terapi lini kedua dan ketiga meliputi obat-obatan seperti ado-trastuzumab emtansine dan tucatinib, dengan pilihan berdasarkan kondisi pasien termasuk adanya metastasis otak.

Efek samping utama terapi *HER2* adalah kardiotositas, sehingga perlu pemantauan fungsi jantung secara rutin. Reaksi infus seperti demam dan menggigil juga sering terjadi, serta risiko penyakit paru interstisial yang serius. Diare dan ruam juga umum, terutama bila menggunakan kombinasi tertentu.

Interaksi obat dan makanan penting diperhatikan terutama pada *HER2 tyrosine kinase inhibitors* (TKIs), karena dapat memperparah efek samping (DiPiro *et al.*, 2023).

7.2.5 Imunoterapi. Antibodi monoklonal (mAbs) yang menargetkan protein kematian sel terprogram 1 (PD-1) dan ligan kematian terprogram (PD-L1) tidak menunjukkan aktivitas antitumor yang efektif jika digunakan sendiri pada kanker payudara metastatik (MBC). Namun, kombinasi imunoterapi dengan kemoterapi tradisional telah terbukti efektif pada beberapa kelompok pasien tertentu. Baru-baru ini, beberapa kombinasi kemoterapi-imunoterapi telah disetujui FDA untuk pengobatan pasien dengan kanker payudara triple-negatif metastatik (TNBC) yang mengekspresikan PD-L1. Pembrolizumab (mAb terhadap PD-1) disetujui digunakan bersama albumin-bound paclitaxel, paclitaxel, atau kombinasi carboplatin + gemcitabine. Atezolizumab (mAb terhadap PD-L1) disetujui bersama albumin-bound paclitaxel. Efek samping yang dilaporkan akibat penambahan imunoterapi pada kemoterapi tradisional cukup signifikan dan memerlukan pengawasan ketat, termasuk reaksi imun terkait seperti

ruam, kolitis, hepatitis, gangguan tiroid, dan pneumonitis (DiPiro *et al.*, 2023).

7.2.6 Terapi Radiasi. Radiasi merupakan metode penting dalam pengobatan kanker payudara metastatik (MBC) yang menimbulkan gejala. Indikasi paling umum adalah metastasis tulang yang menyebabkan nyeri atau lokasi penyakit lain yang tidak merespons terapi sistemik. Terapi radiasi memberikan pereda nyeri yang signifikan pada sekitar 90% pasien dengan metastasis tulang yang menyakitkan. Selain itu, radiasi juga penting untuk perawatan paliatif pada lesi otak dan sumsum tulang belakang metastatik yang kurang responsif terhadap terapi sistemik, serta lesi pada mata, orbit, dan lokasi lain dengan akumulasi sel tumor yang signifikan. Metastasis kulit dan kelenjar getah bening yang terbatas pada area dinding dada juga dapat diobati dengan radiasi untuk tujuan paliatif, misalnya pada luka terbuka atau lesi yang menyakitkan. Dalam beberapa kondisi, kemoterapi dapat ditambahkan pada radiasi untuk meningkatkan sensitivitas terapi (DiPiro *et al.*, 2023).

B. Kemoterapi Konvensional

1. Definisi dan Tujuan Kemoterapi Konvensional

Kemoterapi konvensional merupakan bentuk terapi sistemik yang menggunakan agen sitotoksik non-spesifik untuk mengeliminasi sel kanker dengan cara mengganggu proses pembelahan sel (DiPiro *et al.*, 2023). Terapi ini tidak hanya menyerang sel kanker, tetapi juga memengaruhi sel sehat yang memiliki proliferasi cepat. Tujuan utama kemoterapi konvensional dalam pengobatan kanker payudara adalah untuk menghancurkan atau menghambat pertumbuhan sel kanker, menurunkan ukuran tumor, mengurangi risiko kekambuhan, serta memperpanjang angka harapan hidup pasien. Pada kanker payudara, kemoterapi diberikan pada berbagai tahap, mulai dari terapi *neoadjuvan* (pra-operasi) untuk mengecilkan tumor sebelum pembedahan, terapi *adjuvan* (pasca-operasi) guna mencegah kekambuhan akibat mikrometastasis yang tidak terdeteksi selama pembedahan, hingga terapi paliatif pada kasus metastatik (stadium IV). Kemoterapi pada stadium awal hingga lokal lanjut (stadium I–III) bertujuan kuratif, sedangkan pada kanker metastatik berperan sebagai terapi paliatif.

2. Indikasi Pemberian Kemoterapi Konvensional

Pemberian kemoterapi konvensional pada kanker payudara dipertimbangkan berdasarkan beberapa faktor klinis, seperti stadium

penyakit, status reseptor hormon, status *HER2*, serta karakteristik pasien secara individual. Pada pasien dengan *early-stage breast cancer (ESBC)* namun dengan risiko tinggi kekambuhan misalnya pasien usia muda, ukuran tumor lebih dari 1 cm, atau status *triple-negative* kemoterapi diberikan sebagai terapi *adjuvan* setelah pembedahan untuk membasmi kemungkinan mikrometastasis dan menurunkan risiko kekambuhan (DiPiro *et al.*, 2023).

Sementara itu, pada pasien dengan *locally advanced breast cancer* atau kanker payudara inflamasi (stadium III), kemoterapi konvensional umumnya diberikan sebagai terapi *neoadjuvan*, yaitu sebelum tindakan pembedahan, dengan tujuan mengecilkan ukuran tumor dan memungkinkan prosedur bedah konservatif payudara (*breast-conserving surgery*). Pemberian terapi *neoadjuvan* juga memungkinkan penilaian terhadap respons terapi, yang dapat menjadi indikator prognostik penting.

Pada kasus *metastatic breast cancer (MBC)* atau kanker payudara stadium IV, kemoterapi digunakan dengan tujuan paliatif, yakni untuk mengontrol gejala, mengurangi beban tumor, serta meningkatkan kualitas hidup pasien. Kemoterapi menjadi pilihan utama, khususnya bagi pasien dengan sub tipe *triple-negative* atau progresi penyakit yang cepat, serta ketika terapi endokrin atau terapi bertarget tidak lagi efektif. Dalam kondisi tertentu, kemoterapi juga dapat dipilih sebagai terapi lini pertama, terutama pada pasien yang mengalami gejala berat atau *visceral crisis* (DiPiro *et al.*, 2023).

3. Rejimen Kemoterapi Konvensional

Berbagai kombinasi rejimen kemoterapi konvensional telah digunakan secara luas dalam tata laksana kanker payudara, dengan pemilihan rejimen bergantung pada stadium penyakit, sub tipe kanker, usia, dan kondisi klinis pasien. Rejimen yang paling umum digunakan adalah AC (doxorubicin dan cyclophosphamide), yang biasanya diberikan setiap tiga minggu selama empat siklus. Rejimen ini sering dilanjutkan dengan penambahan agen takson seperti paclitaxel, membentuk kombinasi yang dikenal sebagai AC-T. Kombinasi ini telah terbukti secara signifikan meningkatkan angka kelangsungan hidup bebas penyakit (*disease-free survival/DFS*) dan kelangsungan hidup keseluruhan (*overall survival/OS*) pada pasien dengan risiko tinggi (DiPiro *et al.*, 2023).

Selain AC-T, rejimen klasik lain yang masih digunakan adalah CMF (cyclophosphamide, methotrexate, dan fluorouracil), terutama pada pasien usia lanjut atau yang memiliki komorbiditas berat yang tidak toleran terhadap antrasiklin atau taksan. Alternatif non-antrasiklin seperti TC (docetaxel dan cyclophosphamide) juga menjadi pilihan pada pasien yang memiliki risiko kardi toksisitas atau ketika antrasiklin dikontraindikasikan.

Dalam pengobatan *triple-negative breast cancer* (TNBC), yang umumnya bersifat agresif dan tidak merespons terapi hormonal maupun terapi bertarget *HER2*, tambahan carboplatin ke dalam rejimen *neoadjuvan* berbasis antrasiklin dan taksan telah menunjukkan peningkatan tingkat respons patologi lengkap (*pathologic complete response/pCR*). Namun, peningkatan efektivitas tersebut juga disertai dengan risiko toksisitas yang lebih tinggi (DiPiro *et al.*, 2023).

4. Mekanisme Kerja Obat Sitotoksik

Obat-obatan kemoterapi konvensional bekerja dengan berbagai mekanisme tergantung pada kelasnya. Antrasiklin seperti Doxorubicin berfungsi dengan menghambat topoisomerase II dan menghasilkan radikal bebas yang merusak DNA sel kanker. Cyclophosphamide, sebagai agen alkilasi, bekerja dengan menambahkan gugus alkil pada DNA sehingga menghambat replikasi DNA dan transkripsi RNA. Taksan seperti Paclitaxel dan Docetaxel menghambat depolimerisasi mikrotubulus, mengganggu pembelahan mitosis dan menyebabkan kematian sel. Kombinasi agen-agen ini menghasilkan efek sinergis yang lebih efektif dalam membunuh sel kanker dibandingkan pemberian tunggal (DiPiro *et al.*, 2023).

5. Efektivitas dan Keunggulan Terapi

Kemoterapi konvensional telah terbukti memiliki efektivitas yang signifikan dalam menurunkan risiko kekambuhan dan meningkatkan angka harapan hidup pada pasien kanker payudara. Peningkatan *disease-free survival* (DFS) dan *overall survival* (OS) secara bermakna terjadi terutama apabila kemoterapi diberikan secara optimal, seperti dimulai dalam waktu kurang dari 12 minggu setelah pembedahan (DiPiro *et al.*, 2023). Salah satu data klinis yang menonjol menunjukkan bahwa penambahan taksan ke dalam rejimen berbasis antrasiklin dapat meningkatkan DFS hingga 12,4% dalam kurun waktu lima tahun.

Efektivitas ini sangat menonjol pada pasien dengan status reseptor negatif, termasuk sub tipe *triple-negative breast cancer* (TNBC), yaitu pasien dengan ekspresi negatif terhadap reseptor estrogen (ER), progesteron (PR), dan *HER2*. Karena sub tipe ini tidak merespons terhadap terapi hormonal maupun terapi bertarget *HER2*, kemoterapi konvensional menjadi pilihan utama dalam penatalaksanaan.

Selain itu, kombinasi antrasiklin dan taksan dalam setting *neoadjuvan* telah menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam pencapaian respons patologis lengkap (*pathologic complete response/pCR*), yang berkorelasi dengan prognosis yang lebih baik dan risiko metastasis yang lebih rendah. Oleh karena itu, pada pasien dengan risiko tinggi, penggunaan kombinasi rejimen ini sangat dianjurkan karena mampu meningkatkan luaran jangka panjang (DiPiro *et al.*, 2023).

6. Efek Samping dan Tantangan Klinis

Meskipun kemoterapi konvensional efektif dalam meningkatkan luaran klinis pada pasien kanker payudara, terapi ini tidak lepas dari risiko efek samping yang cukup signifikan, baik dalam jangka pendek maupun jangka panjang. Efek samping akut yang paling umum terjadi meliputi mual, muntah, alopecia (kerontokan rambut), neutropenia, kelelahan, dan neuropati perifer terutama pada penggunaan agen taksan seperti paclitaxel dan docetaxel (DiPiro *et al.*, 2023). Selain itu, pasien yang masih menstruasi dapat mengalami amenore, yang dalam beberapa kasus bersifat permanen dan berdampak pada fertilitas.

Efek toksik jangka panjang yang perlu diwaspadai mencakup kardiotosisitas, terutama akibat penggunaan doxorubicin pada dosis kumulatif tinggi, serta risiko leukemia sekunder, yang dikaitkan dengan agen alkilasi dan inhibitor topoisomerase II. Komplikasi neurologis seperti neuropati perifer juga sering menjadi kendala, terutama pada terapi jangka panjang.

Untuk mengurangi risiko toksisitas dan meningkatkan tolerabilitas pasien terhadap kemoterapi, diperlukan pemantauan ketat serta pemberian terapi suportif, seperti antiemetik untuk mengatasi mual dan muntah, serta *myeloid growth factor* untuk mencegah neutropenia febril, terutama pada rejimen *dose-dense*. Pemilihan rejimen kemoterapi harus disesuaikan dengan kondisi klinis pasien, termasuk usia, fungsi organ, dan komorbiditas yang menyertai, guna mengoptimalkan manfaat

terapi sekaligus meminimalkan risiko yang mungkin timbul (DiPiro *et al.*, 2023).

7. Aspek Farmakoekonomi Kemoterapi Konvensional

Dari sisi ekonomi, kemoterapi konvensional memiliki keunggulan dalam hal biaya yang lebih rendah dibandingkan dengan terapi bertarget, terutama dalam setting rumah sakit pemerintah seperti RSUD. Namun, efek samping yang berat dan kebutuhan perawatan suportif dapat meningkatkan total biaya perawatan. Oleh karena itu, analisis farmakoekonomi seperti *Cost-Utility Analysis* (CUA) menjadi penting untuk menilai efisiensi dan kebermanfaatan biaya terapi terhadap kualitas hidup pasien (QALY). DiPiro *et al.* (2023) menekankan pentingnya pertimbangan antara efektivitas klinis dan beban biaya dalam pemilihan terapi kanker payudara, terutama dalam sistem layanan kesehatan yang memiliki keterbatasan sumber daya.

8. Dosis dan Prinsip Penggunaan

Kemoterapi konvensional diberikan selama 12–24 minggu, tergantung jenis rejimen. Prinsip utama yang diperhatikan adalah *dose intensity* (jumlah obat per satuan waktu) dan *dose density* (frekuensi pemberian yang lebih rapat). Peningkatan intensitas atau kepadatan dosis dapat meningkatkan efektivitas terapi, namun juga memperbesar risiko toksisitas. Penurunan dosis sebaiknya dihindari kecuali terdapat efek samping berat. Keberhasilan terapi sangat dipengaruhi oleh waktu inisiasi (idealnya ≤ 12 minggu pascaoperasi) dan kepatuhan pasien terhadap jadwal pemberian (DiPiro *et al.*, 2023).

C. Terapi Bertarget

1. Definisi Terapi Bertarget

Terapi bertarget (*targeted therapy*) adalah pendekatan pengobatan kanker yang bekerja dengan mengarahkan aksi obat secara spesifik pada molekul-molekul yang terlibat dalam pertumbuhan, perkembangan, dan penyebaran sel kanker. Berbeda dengan kemoterapi konvensional yang bersifat non-spesifik dan menyerang sel yang membelah cepat secara umum, terapi bertarget dirancang untuk mengenali dan mempengaruhi jalur molekuler spesifik yang abnormal pada sel kanker, sehingga lebih selektif dan dapat mengurangi efek samping pada jaringan sehat.

Sebagian besar terapi bertarget juga termasuk dalam terapi biologis, khususnya antibodi monoklonal (*monoclonal antibodies*/

mAbs) yang dikembangkan untuk mengenali reseptor tertentu di permukaan sel kanker (DiPiro *et al.*, 2023).

2. Terapi Bertarget pada Kanker Payudara Stadium I–III

Pada kanker payudara stadium awal (I–III), terapi bertarget utama yang digunakan adalah trastuzumab, suatu antibodi monoklonal yang menargetkan reseptor *HER2* (*Human Epidermal growth factor Receptor 2*). *HER2* merupakan protein yang diekspresikan berlebih pada sekitar 15–20% kasus kanker payudara dan berhubungan dengan prognosis yang buruk.

Penggunaan trastuzumab secara kombinasi atau sekuensial setelah kemoterapi *adjuvan* telah terbukti memberikan penurunan risiko kekambuhan hingga 48% dan meningkatkan angka kelangsungan hidup bebas penyakit maupun kelangsungan hidup secara keseluruhan dibandingkan kemoterapi saja. Kombinasi dengan taxane (seperti paclitaxel atau docetaxel) diketahui memberikan hasil yang lebih baik, terutama jika diberikan bersamaan dengan trastuzumab. Namun, penggunaannya perlu mempertimbangkan risiko toksisitas kardiak, khususnya bila dikombinasikan dengan antrasiklin.

Pertuzumab, mAb lain yang menargetkan epitope berbeda dari *HER2*, juga ditambahkan dalam terapi *neoadjuvan* dan *adjuvan* untuk meningkatkan respons patologis lengkap dan kelangsungan hidup bebas penyakit. Formulasi subkutan gabungan trastuzumab, pertuzumab, dan hyaluronidase telah disetujui untuk meningkatkan kenyamanan penggunaan.

Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1), yaitu konjugat antara trastuzumab dan agen sitotoksik DM1, digunakan pada pasien dengan sisa penyakit setelah terapi *neoadjuvan*, dan telah menunjukkan perbaikan dalam kelangsungan hidup bebas penyakit invasif dibanding trastuzumab saja.

Selain itu, neratinib, inhibitor tirosin kinase oral yang menargetkan EGFR, *HER2*, dan *HER4*, digunakan sebagai terapi *adjuvan* lanjutan setelah penyelesaian pengobatan trastuzumab. Namun, efek samping seperti diare berat memerlukan perhatian khusus (DiPiro *et al.*, 2023).

3. Terapi Bertarget pada Kanker Payudara Stadium IV (Metastatik)

Terapi bertarget pada kanker payudara stadium IV (metastatik) ditujukan untuk menghambat jalur molekuler spesifik yang berperan

dalam proliferasi dan kelangsungan hidup sel kanker. Pemilihan terapi disesuaikan dengan karakteristik biologis tumor, seperti status reseptor hormon, *HER2*, serta mutasi gen tertentu. Beberapa kelas terapi bertarget yang digunakan secara klinis meliputi inhibitor CDK 4/6, inhibitor mTOR, dan inhibitor PI3K, yang umumnya dikombinasikan dengan terapi hormonal untuk meningkatkan efektivitas pengobatan dan memperpanjang kelangsungan hidup bebas progresi (DiPiro *et al.*, 2023).

3.1 Inhibitor CDK 4/6. Inhibitor CDK (*cyclin-dependent kinase*) seperti palbociclib, ribociclib, dan abemaciclib menargetkan jalur siklus sel dengan mencegah fosforilasi protein retinoblastoma (RB). Obat ini digunakan bersama terapi hormon (AI atau fulvestran) dan telah terbukti meningkatkan kelangsungan hidup bebas progresi. Efek samping utama adalah neutropenia dan diare.

3.2 Inhibitor mTOR. Everolimus adalah inhibitor mTOR yang digunakan dalam kombinasi dengan terapi hormon seperti exemestane, fulvestran, atau tamoxifen. mTOR berperan dalam proliferasi, angiogenesis, dan metabolisme sel kanker. Efek samping signifikan termasuk stomatitis, anemia, dan hiperglikemia.

3.3 Inhibitor PI3K. Alpelisib adalah inhibitor PI3K yang efektif pada pasien dengan mutasi PIK3CA. Obat ini digunakan bersama fulvestran pada pasien HR-positif, *HER2*-negatif, dan telah mengalami progresi terapi endokrin. Hiperglikemia merupakan efek samping yang perlu dipantau ketat.

3.4 Inhibitor PARP. Olaparib dan talazoparib, inhibitor PARP, digunakan untuk pasien dengan kanker payudara *HER2*-negatif yang memiliki mutasi germline BRCA1 atau BRCA2. Obat ini bekerja dengan menghambat perbaikan DNA, yang efektif pada sel kanker dengan kemampuan perbaikan DNA yang sudah terganggu (DiPiro *et al.*, 2023).

D. Farmakoekonomi

1. Definisi Farmakoekonomi

Farmakoekonomi adalah cabang ilmu ekonomi kesehatan yang memfokuskan pada evaluasi biaya dan hasil dari intervensi farmasi dalam sistem pelayanan kesehatan. Studi farmakoekonomi bertujuan untuk mengukur efektivitas biaya dari produk dan layanan farmasi dengan menyeimbangkan manfaat klinis dan biaya finansial, sehingga

menjadi alat penting dalam pengambilan keputusan yang efisien dan efektif di bidang kesehatan (Sima, 2024).

Menurut (Sima, 2024), farmakoekonomi tidak hanya menilai biaya langsung seperti obat-obatan, rawat inap, dan layanan medis, tetapi juga memperhitungkan biaya tidak langsung, seperti kehilangan produktivitas, dan biaya tidak berwujud, misalnya nyeri dan penderitaan pasien. Pendekatan ini menggabungkan prinsip-prinsip ekonomi dan farmakologi untuk memberikan gambaran nilai terapi obat secara menyeluruh.

Weng (2024) menambahkan bahwa farmakoekonomi mencakup evaluasi implikasi ekonomi dari produk farmasi melalui analisis efektivitas biaya, manfaat biaya, dan utilitas biaya. Evaluasi ini bertujuan mengoptimalkan alokasi sumber daya kesehatan yang terbatas dengan menilai nilai relatif dari berbagai opsi pengobatan, sehingga memaksimalkan manfaat klinis dan efisiensi biaya.

Ramagopalan *et al.* (2024) menegaskan pentingnya analisis farmakoekonomi dalam membandingkan biaya dan konsekuensi terapi obat alternatif, terutama dalam konteks keterbatasan anggaran. Studi ini membantu dalam menetapkan prioritas pengobatan dan mengidentifikasi pilihan terapi yang memberikan nilai terbaik berdasarkan sumber daya yang tersedia.

Selain itu, ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2022) mendefinisikan farmakoekonomi sebagai bidang yang mengevaluasi perilaku individu, perusahaan, dan pasar yang terkait dengan penggunaan produk dan layanan farmasi, dengan fokus utama pada biaya (*input*) dan hasil (*output*) dari penggunaan tersebut.

Dengan demikian, farmakoekonomi berperan penting dalam pengambilan keputusan pelayanan kesehatan. Studi ini membantu pengalokasian sumber daya yang terbatas secara optimal dan meningkatkan hasil klinis bagi pasien, sekaligus memastikan efisiensi penggunaan biaya dalam sistem kesehatan.

2. Jenis-jenis Studi Farmakoekonomi

Menurut buku *Essentials of Pharmacoeconomics* karya Rascati (2013), dalam bidang farmakoekonomi terdapat empat jenis utama studi evaluasi ekonomi yang digunakan untuk menilai efisiensi biaya dan hasil dari intervensi kesehatan. Keempat jenis studi tersebut adalah:

2.1 Cost-Minimization Analysis (CMA). CMA digunakan ketika dua atau lebih intervensi memiliki efektivitas klinis yang setara. Analisis ini berfokus pada identifikasi alternatif dengan biaya terendah, tanpa mempertimbangkan perbedaan dalam hasil klinis.

2.2 Cost-Effectiveness Analysis (CEA). CEA membandingkan biaya dan hasil kesehatan yang diukur dalam satuan alamiah, seperti tahun hidup yang diperoleh, penurunan tekanan darah, atau infeksi yang dicegah. Analisis ini cocok untuk intervensi yang menghasilkan hasil klinis yang dapat diukur secara kuantitatif.

2.3 Cost-Utility Analysis (CUA). CUA mirip dengan CEA, tetapi hasilnya diukur dalam satuan yang menggabungkan kualitas dan kuantitas hidup, seperti *Quality-Adjusted Life Years* (QALY). Analisis ini berguna untuk membandingkan berbagai terapi yang memiliki dampak terhadap kualitas hidup pasien.

2.4 Cost-Benefit Analysis (CBA). CBA mengukur baik biaya maupun manfaat dalam satuan moneter. Analisis ini memungkinkan untuk membandingkan intervensi dalam bidang kesehatan dengan sektor lain karena semua nilai dikonversi menjadi nilai ekonomi.

E. Cost-Utility Analysis

1. Pengertian Cost-Utility Analysis

Cost-Utility Analysis (CUA) merupakan salah satu jenis analisis ekonomi dalam bidang kesehatan yang digunakan untuk mengevaluasi efisiensi biaya dari suatu intervensi medis dengan mempertimbangkan kualitas dan kuantitas hidup yang diperoleh. CUA biasanya menggunakan satuan pengukuran berupa *Quality-Adjusted Life Years* (QALY) atau *Disability-Adjusted Life Years* (DALY) sebagai unit outputnya. Dalam konteks kanker payudara, CUA digunakan untuk membandingkan efektivitas dan efisiensi biaya dari berbagai pilihan terapi, seperti kemoterapi konvensional dan terapi bertarget, dalam meningkatkan kualitas hidup pasien (Drummond *et al.*, 2015).

Kanker payudara adalah salah satu jenis kanker yang paling sering ditemukan pada perempuan dan menimbulkan beban ekonomi yang signifikan, baik dari sisi biaya pengobatan langsung maupun tidak langsung (Bray *et al.*, 2018). Oleh karena itu, analisis ekonomi seperti CUA sangat penting dalam membantu pengambil kebijakan, manajer rumah sakit, maupun penyedia layanan kesehatan untuk memilih

intervensi yang memberikan manfaat kesehatan maksimal dengan biaya yang paling efisien.

Cost-Utility Analysis (CUA) berbeda dengan *Cost-Effectiveness Analysis* (CEA) yang hanya mempertimbangkan satu indikator hasil, seperti angka kesembuhan atau harapan hidup. CUA memberikan nilai tambah karena tidak hanya mempertimbangkan kuantitas hidup, tetapi juga kualitas hidup pasien berdasarkan preferensi atau utilitas individu. Pendekatan ini sangat relevan untuk diterapkan pada penyakit kronis dan kompleks seperti kanker payudara, yang berdampak tidak hanya pada kelangsungan hidup, tetapi juga pada aspek psikososial dan fungsional pasien. Unit hasil yang umum digunakan dalam CUA adalah *quality-adjusted life years* (QALY), yang memungkinkan perbandingan antar intervensi kesehatan dengan berbagai luaran melalui satu satuan yang seragam, tanpa perlu menentukan nilai moneter atas hasil kesehatan tersebut (Faradiba *et al.*, 2024).

Dengan menggunakan CUA, para peneliti dan pengambil kebijakan dapat menentukan apakah suatu terapi kanker payudara layak secara ekonomi untuk diimplementasikan secara luas, terutama dalam konteks sistem kesehatan dengan sumber daya terbatas. Hasil analisis CUA juga berguna untuk menetapkan prioritas dalam pendanaan dan penyediaan layanan kesehatan berbasis bukti.

2. Komponen Utama dalam *Cost-Utility Analysis* (CUA)

Cost-Utility Analysis (CUA) merupakan salah satu metode evaluasi ekonomi dalam bidang kesehatan yang membandingkan biaya dari suatu intervensi dengan hasil kesehatannya, yang dinyatakan dalam satuan utilitas. CUA memiliki dua komponen utama, yaitu biaya (*cost*) dan utilitas (*utility*).

2.1 Biaya (*Cost*). Dalam *Cost-Utility Analysis* (CUA), biaya merupakan salah satu komponen utama yang mencerminkan seluruh sumber daya yang digunakan selama pelaksanaan suatu intervensi kesehatan. Biaya ini tidak hanya terbatas pada pengeluaran langsung, tetapi juga mencakup dampak ekonomi yang lebih luas terhadap individu dan masyarakat.

Secara umum, biaya dalam CUA diklasifikasikan menjadi beberapa kategori:

- a. Biaya langsung medis, yaitu biaya yang secara langsung berkaitan dengan layanan kesehatan, seperti pembelian obat-obatan, rawat

- inap di rumah sakit, konsultasi medis, serta pemeriksaan laboratorium atau penunjang lainnya.
- b. Biaya langsung non-medis, misalnya biaya transportasi pasien menuju fasilitas kesehatan, akomodasi, dan pengeluaran lain yang masih berhubungan dengan proses pengobatan.
 - c. Terdapat biaya tidak langsung, yaitu biaya yang timbul akibat hilangnya produktivitas karena pasien tidak dapat bekerja selama sakit atau terjadi kematian dini.
 - d. Terakhir, ada pula biaya intangible, yakni biaya yang sulit untuk diquantifikasi secara moneter, seperti rasa sakit, ketidaknyamanan, atau penderitaan yang dialami pasien. Meskipun penting, biaya jenis ini jarang dimasukkan secara eksplisit dalam perhitungan CUA karena keterbatasan dalam metode pengukuran.

Drummond *et al.* (2015) menekankan bahwa dalam melakukan analisis biaya, penting untuk menentukan perspektif yang digunakan, apakah dari sudut pandang penyedia layanan kesehatan, pasien, atau masyarakat secara keseluruhan. Perspektif yang diambil akan memengaruhi jenis biaya yang diperhitungkan dan hasil akhir analisis.

2.2 Utilitas (*Utility*). Utilitas merupakan komponen utama dalam analisis *cost-utility* yang mencerminkan nilai atau preferensi individu terhadap suatu kondisi kesehatan tertentu. Nilai utilitas ini dinyatakan dalam skala antara 0 hingga 1, di mana nilai 0 merepresentasikan kondisi kematian, sedangkan nilai 1 menggambarkan kesehatan sempurna. Ukuran ini digunakan untuk menilai seberapa besar manfaat suatu intervensi kesehatan dalam meningkatkan kualitas hidup pasien.

Terdapat berbagai metode yang umum digunakan untuk mengukur utilitas. Beberapa di antaranya adalah *Time Trade-Off* (TTO), di mana individu diminta untuk memilih antara hidup dalam kondisi kesehatan tertentu selama periode waktu tertentu atau hidup lebih singkat dalam kondisi kesehatan yang sempurna; *Standard Gamble* (SG), yang melibatkan pilihan antara kondisi kesehatan saat ini dengan suatu intervensi yang memiliki kemungkinan sembuh total atau langsung meninggal; serta *Visual Analogue Scale* (VAS), yaitu skala penilaian subjektif dari pasien terhadap kondisi kesehatannya. Selain itu, instrumen berbasis *Health-Related Quality of Life* (HRQoL) seperti EQ-5D dan SF-6D juga sering digunakan untuk mengukur utilitas dalam

populasi yang lebih luas karena lebih praktis dan telah divalidasi secara internasional.

Hasil dari pengukuran utilitas ini umumnya dinyatakan dalam bentuk *Quality-Adjusted Life Years* (QALY), yaitu satuan gabungan antara kualitas dan kuantitas hidup. Satu QALY setara dengan satu tahun hidup dalam kondisi kesehatan sempurna. QALY digunakan sebagai standar dalam mengevaluasi efektivitas berbagai intervensi kesehatan, sehingga memudahkan pengambilan keputusan berbasis bukti.

Menurut pedoman dari ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) (2022) dan *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) yang dibahas oleh Dawoud *et al.* (2022), pemilihan alat ukur utilitas harus memperhatikan aspek validitas, reliabilitas, dan kesesuaian dengan populasi target. Hal ini penting agar hasil evaluasi benar-benar merefleksikan kondisi nyata pasien dan dapat digunakan sebagai dasar kebijakan yang tepat. Pemilihan alat ukur utilitas harus memperhatikan aspek validitas, reliabilitas, dan kesesuaian dengan populasi target. Hal ini penting agar hasil evaluasi benar-benar merefleksikan kondisi nyata pasien dan dapat digunakan sebagai dasar kebijakan yang tepat.

3. Rumus Dasar *Cost-Utility Analysis* (CUA)

Cost-Utility Analysis (CUA) adalah salah satu bentuk evaluasi ekonomi dalam bidang kesehatan yang membandingkan biaya dari suatu intervensi dengan hasil (*outcome*) yang diperoleh dalam satuan *Quality-Adjusted Life Years* (QALY). CUA memungkinkan penilaian efektivitas biaya yang mempertimbangkan baik kuantitas hidup (umur panjang) maupun kualitas hidup setelah terapi.

3.1 *Quality-Adjusted Life Years* (QALY). QALY adalah ukuran gabungan dari kuantitas dan kualitas hidup yang dihasilkan oleh suatu intervensi medis. Rumus dasar QALY adalah sebagai berikut:

$$\text{QALY} = \text{Life Years (LY)} \times \text{Utility Value}$$

Di mana:

- *Life Years* (LY) merupakan estimasi lamanya hidup pasien setelah mendapatkan intervensi,
- *Utility Value* atau nilai utilitas adalah nilai antara 0 hingga 1 yang menunjukkan kualitas hidup pasien, dengan 0 = meninggal dan 1 = kondisi sehat sempurna.

Nilai utilitas ini dapat diperoleh dari instrumen seperti EQ-5D, SF-6D, atau melalui metode pengukuran seperti *Time Trade-Off* (TTO),

Standard Gamble (SG), dan *Visual Analogue Scale* (VAS) (ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research), 2022).

3.2 Cost-Effectiveness Ratio (CER). Dalam CUA, CER dihitung untuk menunjukkan berapa besar biaya yang diperlukan untuk memperoleh satu unit QALY dari suatu intervensi:

$$\text{CER} = \frac{\text{Total Biaya Intervensi}}{\text{Total QALY yang Diperoleh}}$$

CER menggambarkan efisiensi ekonomi dari satu jenis terapi secara individual (Drummond *et al.*, 2015).

3.3 Average Cost-Effectiveness Ratio (ACER). ACER (*Average Cost-Effectiveness Ratio*) merupakan rasio yang menggambarkan besarnya biaya yang dikeluarkan untuk memperoleh suatu tingkat efektivitas dari sebuah terapi. Nilai ACER yang lebih rendah menunjukkan bahwa kelompok tersebut lebih *cost-effective* dibanding kelompok lain (Drummond *et al.*, 2015).

$$\text{ACER} = \frac{\text{Biaya Pengobatan (Rp)}}{\text{QALY}}$$

3.4 Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER). Jika dua intervensi dibandingkan (misalnya terapi A vs terapi B), maka digunakan ICER untuk menghitung biaya tambahan per QALY tambahan dari intervensi yang lebih mahal:

$$\text{ICER} = \frac{\text{Biaya}_A - \text{Biaya}_B}{\text{QALY}_A - \text{QALY}_B}$$

ICER menggambarkan apakah biaya tambahan dari terapi baru sepadan dengan manfaat tambahan dalam kualitas hidup dan kelangsungan hidup (Drummond *et al.*, 2015; Dawoud *et al.*, 2022).

3.5 Nilai Ambang Batas (*Threshold*). Untuk menentukan apakah suatu terapi dianggap *cost-effective*, nilai ICER dibandingkan dengan ambang batas (*threshold*) yang biasanya ditentukan oleh kebijakan negara. WHO menyarankan ambang batas sebagai berikut:

- 1–3× PDB per kapita → *cost-effective* (Drummond *et al.*, 2015; Dawoud *et al.*, 2022).

3.6 Analisis Sensitivitas. Analisis sensitivitas digunakan untuk mengevaluasi sejauh mana ketidakpastian dalam parameter biaya maupun efektivitas dapat memengaruhi hasil analisis ekonomi, termasuk ACER dan ICER. Melalui analisis ini, dapat dilihat dampak perubahan

baik peningkatan maupun penurunan biaya obat terhadap nilai efektivitas biaya dari suatu intervensi (Drummond *et al.*, 2015; Restyana *et al.*, 2024).

F. Pengukuran Kualitas Hidup Pasien Kanker Payudara

Kanker payudara merupakan salah satu jenis kanker yang paling umum dihadapi oleh wanita di seluruh dunia. Penyakit ini tidak hanya mempengaruhi aspek fisik pasien, tetapi juga berdampak signifikan pada kualitas hidup mereka. Oleh karena itu, penting untuk memiliki instrumen yang valid dan reliabel guna mengukur kualitas hidup pasien kanker payudara.

1. Pengukuran Kualitas Hidup dengan Kuesioner EORTC QLQ-BR23

EORTC QLQ-BR23 adalah modul tambahan dari kuesioner inti EORTC QLQ-C30 yang secara khusus dirancang untuk mengukur kualitas hidup pasien kanker payudara. Modul ini dikembangkan oleh *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) dan pertama kali diperkenalkan pada tahun 1996. Kuesioner ini terdiri dari 23 item yang menilai berbagai aspek yang relevan dengan kondisi pasien kanker payudara, seperti gejala fisik, efek samping terapi, citra tubuh, fungsi seksual, dan harapan masa depan (Fayers *et al.*, 2001).

Sebuah penelitian melaporkan bahwa versi bahasa Indonesia dari modul EORTC QLQ-BR23 telah diuji validitas dan reliabilitasnya pada pasien kanker payudara yang sedang menjalani terapi. Hasil pengujian menunjukkan bahwa instrumen tersebut memiliki konsistensi internal yang baik dan validitas yang memadai, sehingga layak digunakan sebagai alat ukur yang valid dan reliabel untuk menilai kualitas hidup pasien kanker payudara di Indonesia (Adli *et al.*, 2021).

Dalam praktik klinis, EORTC QLQ-BR23 digunakan secara luas untuk menilai dampak terapi kanker payudara terhadap kualitas hidup pasien. Alat ini membantu mengidentifikasi aspek-aspek yang memerlukan perhatian khusus, seperti efek samping pengobatan, perubahan citra tubuh, dan masalah seksual, sehingga menjadi instrumen penting dalam perencanaan perawatan dan evaluasi hasil terapi (Fayers *et al.*, 2001).

Dengan demikian, EORTC QLQ-BR23 merupakan alat ukur kualitas hidup yang valid dan reliabel, memberikan penilaian komprehensif terhadap berbagai aspek kehidupan pasien kanker

payudara, yang sangat berguna dalam meningkatkan kualitas perawatan dan hasil klinis pasien.

G. Landasan Teori

1. Kanker Payudara

Kanker payudara adalah keganasan yang berkembang dari jaringan epitel duktus atau lobulus payudara dan ditandai dengan proliferasi sel yang tidak terkendali. Kanker ini merupakan jenis kanker terbanyak yang menyerang wanita di seluruh dunia dan penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita (World Health Organization (WHO), 2025). Di Indonesia, kanker payudara menyumbang proporsi terbesar dari total kasus kanker, dengan jumlah kasus baru yang terus meningkat setiap tahunnya (International Agency for Research on Cancer (IARC), 2020).

Faktor risiko kanker payudara meliputi usia lanjut, riwayat keluarga, mutasi genetik (seperti BRCA1 dan BRCA2), paparan estrogen jangka panjang, obesitas, konsumsi alkohol, serta gaya hidup sedentari. Kanker payudara diklasifikasikan berdasarkan letak dan sifat sel yang terkena, termasuk subtipe hormonal (ER/PR positif), *HER2* positif, dan *triple-negative breast cancer* (TNBC), yang masing-masing memiliki karakteristik biologis dan respons terapi yang berbeda (DiPiro *et al.*, 2023).

Penatalaksanaan kanker payudara bergantung pada stadium penyakit, status reseptor, serta kondisi klinis pasien. Pada stadium III dan IV, terapi multimodal yang meliputi pembedahan, kemoterapi, radioterapi, serta terapi sistemik tambahan merupakan pendekatan yang umum digunakan. Dalam konteks kemoterapi konvensional, salah satu rejimen yang digunakan di Indonesia adalah kombinasi docetaxel dan carboplatin, yang juga menjadi rejimen standar yang dianalisis dalam penelitian ini. Pemilihan rejimen tersebut didasarkan pada praktik klinis aktual di RSUD Dr. Moewardi sehingga hasil evaluasi *cost-utility* dapat mencerminkan kondisi terapi yang benar-benar diterapkan di fasilitas pelayanan kesehatan tersebut.

2. Kemoterapi Konvensional dan Terapi Bertarget

Kemoterapi konvensional merupakan terapi sistemik yang menggunakan agen sitotoksik untuk menghancurkan sel kanker yang membelah dengan cepat. Pada kanker payudara stadium III dan IV, kemoterapi sering menjadi komponen utama penatalaksanaan, terutama

pada pasien dengan penyakit yang telah menyebar atau berisiko tinggi mengalami progresi. Dalam penelitian ini, rejimen kemoterapi konvensional yang dianalisis adalah kombinasi docetaxel dan carboplatin, sesuai dengan protokol terapi yang diterapkan di RSUD Dr. Moewardi. Kemoterapi konvensional terbukti dapat memberikan manfaat klinis dalam mengendalikan perkembangan penyakit, namun juga dapat menimbulkan efek samping seperti mielosupresi, mual dan muntah, alopecia, serta neuropati, yang berpotensi menurunkan kualitas hidup pasien (DiPiro *et al.*, 2023).

Sebaliknya, terapi bertarget dirancang untuk bekerja secara spesifik pada jalur molekuler yang berperan dalam pertumbuhan kanker. Salah satu contoh yang paling dikenal adalah trastuzumab, antibodi monoklonal yang menargetkan *HER2*. Terapi ini lebih selektif dan cenderung memiliki efek samping yang lebih ringan, tetapi biayanya jauh lebih mahal dibandingkan kemoterapi konvensional (Beacon Hospital, 2022).

3. Kualitas Hidup dan Pengukuran QALY

Kualitas hidup pasien kanker merupakan aspek penting dalam evaluasi terapi, terutama karena pengobatan jangka panjang sering kali berdampak pada aspek fisik, psikologis, dan sosial. Instrumen EORTC QLQ-BR23 digunakan untuk mengukur kualitas hidup spesifik pada pasien kanker payudara, mencakup dimensi fungsi, gejala, dan kondisi kesehatan secara keseluruhan (Aaronson *et al.*, 1993).

Dalam konteks *Cost-Utility Analysis* (CUA), kualitas hidup perlu dikonversi menjadi nilai utilitas (utility score) yang memiliki rentang antara 0 (kematian) hingga 1 (sehat sempurna). Nilai utilitas tersebut dikalikan dengan lama hidup pasien untuk menghasilkan satuan *Quality-Adjusted Life Years* (QALY), dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{QALY} = \text{Life Years (LY)} \times \text{Utility Value}$$

Dalam penelitian ini, skor kualitas hidup diukur menggunakan kuesioner EORTC QLQ-BR23. Kuesioner ini tidak secara langsung menghasilkan nilai utilitas berbasis preferensi seperti EQ-5D atau SF-6D. Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan pendekatan *proxy utility score* untuk mengestimasi nilai utilitas. Skor setiap domain QLQ-BR23 dihitung dan ditransformasikan ke dalam skala 0–100 sesuai pedoman EORTC. Skor pada skala gejala kemudian direverse (100 – skor) sehingga seluruh domain memiliki arah interpretasi yang sama, yaitu skor yang lebih tinggi mencerminkan kualitas hidup yang lebih

baik. Selanjutnya, skor domain tersebut diagregasikan dan dinormalisasi ke dalam rentang 0–1. Nilai utilitas hasil estimasi ini digunakan dalam perhitungan *Quality-Adjusted Life Years* (QALY) pada analisis *cost-utility*. Pendekatan ini dipilih karena keterbatasan ketersediaan data utilitas langsung dan kemudahan penerapan, dengan tetap mempertimbangkan keterbatasannya dibandingkan metode utilitas berbasis preferensi.

4. Cost-Utility Analysis (CUA)

Cost-Utility Analysis (CUA) adalah metode analisis ekonomi dalam bidang kesehatan yang membandingkan biaya dengan hasil terapi, yang diukur dalam satuan QALY. CUA berbeda dari *cost-effectiveness analysis* (CEA) karena mempertimbangkan baik kuantitas hidup (*survival*) maupun kualitas hidup dalam satu indikator tunggal (Drummond *et al.*, 2015). Dengan demikian, CUA sangat relevan untuk membandingkan pilihan terapi kanker yang berdampak signifikan pada kualitas hidup, seperti kemoterapi dan terapi bertarget.

CUA membantu pengambil kebijakan untuk menentukan apakah suatu terapi memberikan “nilai terbaik” terhadap biaya yang dikeluarkan, terutama di negara berkembang dengan keterbatasan anggaran kesehatan. Sebagai contoh, meskipun terapi bertarget menawarkan manfaat klinis yang lebih baik, biaya tinggi yang menyertainya perlu dipertimbangkan dalam konteks efisiensi (Sanders *et al.*, 2016).

5. Penelitian Terdahulu

Sejumlah penelitian sebelumnya telah mengevaluasi efektivitas biaya dan dampak klinis dari terapi kanker payudara, khususnya kemoterapi dan terapi bertarget. Penelitian-penelitian ini mencakup analisis kualitas hidup, biaya langsung pengobatan, dan evaluasi *cost-utility* dari berbagai rejimen. Namun, sebagian besar studi masih bersifat parsial dan hanya fokus pada satu jenis terapi, tidak membandingkan langsung antara kemoterapi konvensional dan terapi bertarget dalam satu kerangka evaluasi ekonomi, terutama di konteks pelayanan kesehatan Indonesia. Hal ini menjadi dasar penting bagi penelitian ini.

Amelia & Wahyuni (2023) melakukan studi deskriptif mengenai faktor risiko yang berhubungan dengan kejadian kanker payudara pada pasien di Bukittinggi. Penelitian ini mengidentifikasi beberapa faktor risiko utama, seperti riwayat keluarga, pola makan, usia menstruasi pertama, dan riwayat reproduksi. Hasilnya menunjukkan bahwa faktor

genetik dan hormonal menjadi kontribusi signifikan terhadap risiko kanker payudara di populasi tersebut. Studi ini memberikan landasan penting untuk memahami profil risiko pasien yang dapat mempengaruhi prognosis dan pemilihan terapi selanjutnya.

Penelitian yang dilakukan oleh Rusdi *et al.* (2024) di Rumah Sakit Kanker Dharmais menilai kualitas hidup pasien kanker payudara yang sedang menjalani kemoterapi dengan menggunakan instrumen EORTC QLQ-C30 dan EORTC QLQ-BR23. Instrumen ini merupakan kuesioner kualitas hidup yang secara spesifik dikembangkan untuk pasien kanker dan kanker payudara, serta telah terbukti valid dan reliabel dalam menilai fungsi fisik, emosional, gejala, dan efek terapi pada populasi tersebut. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kualitas hidup sebagian besar pasien berada pada kategori sedang, dengan skor fungsional yang belum optimal dan keluhan gejala yang cukup menonjol, terutama pada domain body image, efek samping terapi sistemik, gejala payudara, serta gejala lengan. Salah satu keluhan yang paling banyak dilaporkan adalah kerontokan rambut, diikuti rasa nyeri pada payudara atau lengan, serta ketidaknyamanan akibat terapi. Temuan ini menunjukkan bahwa efek samping kemoterapi memiliki kontribusi bermakna terhadap penurunan kualitas hidup, sehingga pemantauan gejala dan intervensi manajemen efek samping menjadi aspek penting dalam keseluruhan proses terapi pasien kanker payudara.

Penelitian Husna & Rokhman (2013) di RSUD Dr. Moewardi memberikan gambaran yang lebih mendalam terkait karakteristik pasien kanker payudara yang menjalani kemoterapi, biaya medik langsung, dan hubungan antara karakteristik pasien dengan kualitas hidup. Penelitian ini bersifat observasional *cross sectional* dengan perspektif rumah sakit dan menggunakan instrumen EORTC QLQ-C30 untuk menilai kualitas hidup.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa mayoritas pasien berusia 45-55 tahun (52,63%) dan stadium kanker yang paling banyak adalah stadium IIIB (36,84%). Rejimen kemoterapi yang paling banyak digunakan adalah Cyclophosphamide, Adriamycin, dan 5-Fluorouracil (CAF) sebanyak 52,63% pasien. Rata-rata biaya medik langsung tertinggi terjadi pada rejimen Taxotere, Epirubicin, dan Cyclophosphamide (TEC) yaitu sebesar Rp 10.204.051 ± 1.505.697, sedangkan biaya medik terendah terjadi pada rejimen AC (Adriamycin dan Cyclophosphamide) sebesar Rp 1.190.833 ± 497.791.

Analisis hubungan karakteristik pasien dengan skala *EORTC QLQ-C30* mengungkapkan adanya perbedaan signifikan antara usia pasien dengan fungsi emosi ($p=0,019$), gangguan tidur ($p=0,013$), dan dampak finansial ($p=0,001$). Namun, stadium kanker dan siklus kemoterapi tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap kualitas hidup ($p>0,05$). Selain itu, terdapat hubungan signifikan antara jenis rejimen kemoterapi dengan keluhan mual dan muntah ($p=0,044$).

Salah satu penelitian penting dilakukan oleh (Bastani & Kiadaliri, 2012) di Iran yang mengevaluasi *cost-utility* antara rejimen Docetaxel, Doxorubicin, dan Cyclophosphamide (AC-T) dengan rejimen 5-Fluorouracil, Doxorubicin, dan Cyclophosphamide (FAC) pada pasien kanker payudara dengan kelenjar getah bening positif. Studi ini menggunakan data kohort 100 pasien selama 8 bulan dan mengukur kualitas hidup terkait kesehatan dengan instrumen *QLQ-C30* dari *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). Skor kualitas hidup tersebut kemudian dikonversi ke utilitas menggunakan metode 15D dan EuroQol 5D untuk menghitung *Quality-Adjusted Life Years* (QALY). Dari perspektif pembayar ketiga (*third party payer*), biaya terapi diambil dari data rumah sakit dan organisasi asuransi kesehatan.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa rejimen AC-T menyebabkan penurunan kualitas hidup yang lebih besar selama masa pengobatan dibandingkan FAC, meskipun pada masa tindak lanjut 4 bulan setelah terapi, kualitas hidup pada pasien AC-T meningkat lebih signifikan. Namun, biaya per pasien pada rejimen AC-T sekitar 15 kali lebih tinggi dibandingkan FAC ($p < 0,001$). Secara keseluruhan, rejimen FAC memberikan QALY yang lebih tinggi dengan biaya yang lebih rendah selama periode studi, sehingga rejimen FAC dianggap lebih dominan dalam jangka pendek. Penelitian ini menyimpulkan bahwa meskipun AC-T memberikan peningkatan kualitas hidup pada masa tindak lanjut, penurunan kualitas hidup yang terjadi selama pengobatan tidak dapat dikompensasi dalam jangka waktu pendek.

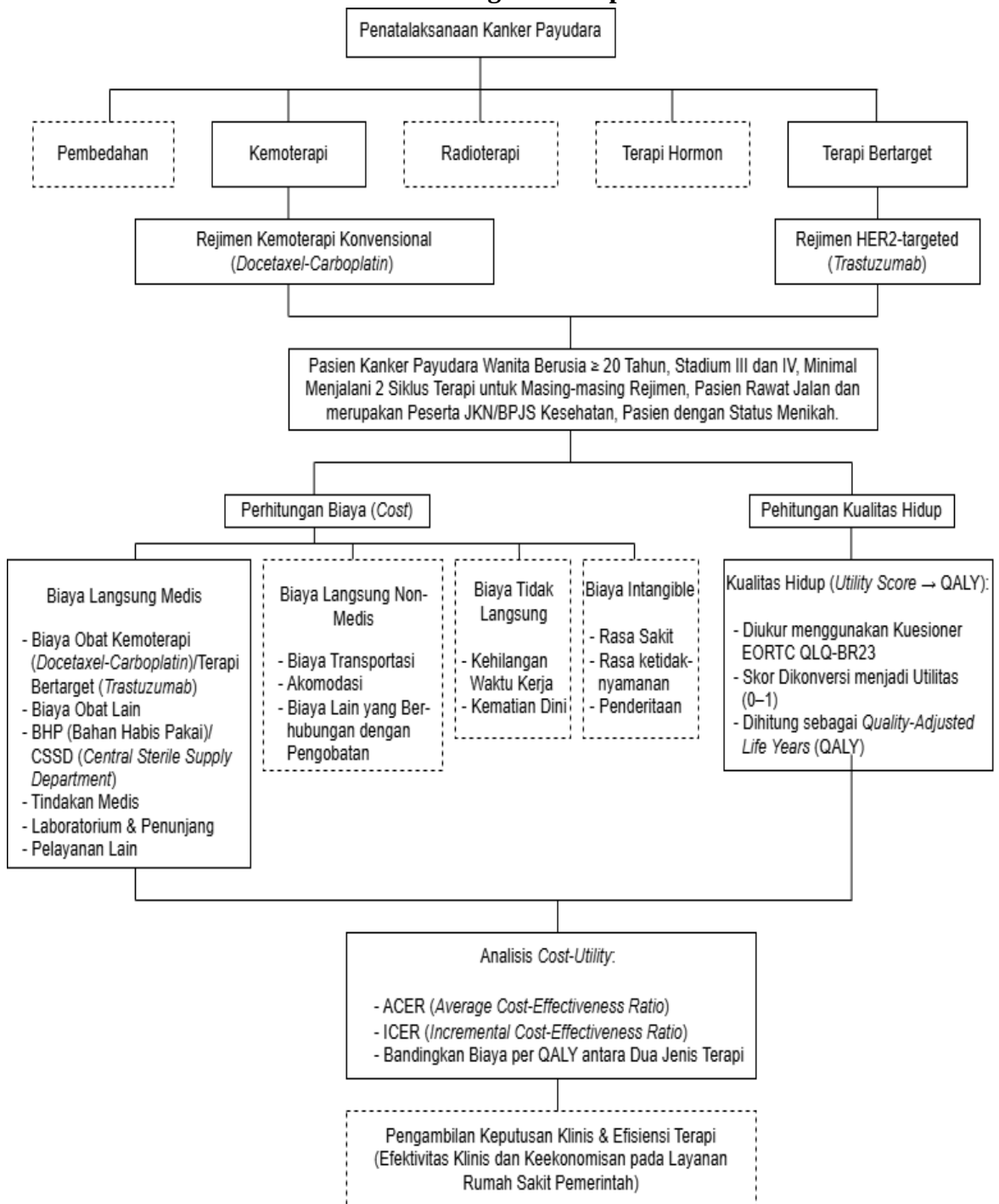
Sementara itu, Genuino *et al.* (2019) melakukan analisis *cost-utility* berbasis model Markov untuk mengevaluasi terapi target *adjuvant* trastuzumab satu tahun pada kanker payudara stadium awal *HER2*-positif di Filipina. Studi ini membandingkan antara trastuzumab + kemoterapi standar versus kemoterapi standar saja, dari perspektif sistem kesehatan dan masyarakat. Hasilnya menunjukkan bahwa trastuzumab

memiliki ICER sebesar PHP 453.505–458.686 per QALY, jauh di atas ambang batas biaya-efektif nasional (PHP 120.000/QALY). Probabilitas terapi ini menjadi *cost-effective* hanya sebesar 10%. Implementasi nasional terapi trastuzumab memerlukan tambahan anggaran sekitar PHP 13,9 miliar di tahun pertama, serta 2–3 miliar PHP per tahun berikutnya. Kesimpulannya, terapi trastuzumab tidak *cost-effective* pada harga saat ini dan perlu penurunan harga hingga setengahnya agar layak diterapkan secara luas.

Terbaru, Hu *et al.* (2023) menganalisis *cost-utility* dari dua terapi bertarget generasi lanjut, yaitu trastuzumab deruxtecan (T-DXd) dibandingkan dengan trastuzumab emtansine (T-DM1) pada pasien kanker payudara *HER2*-positif metastatik di Tiongkok. Studi ini menggunakan model survival partitioned berdasarkan data klinis DESTINY-Breast03. T-DXd memberikan tambahan rata-rata 7,09 bulan QALM (*Quality-Adjusted Life Months*) dibandingkan T-DM1, namun dengan tambahan biaya sebesar \$304.503, menghasilkan ICER sebesar \$42.936/QALM, jauh di atas ambang batas *willingness-to-pay* (\$3.188/QALM). Dengan demikian, T-DXd dinyatakan tidak *cost-effective* dalam konteks sistem kesehatan Tiongkok kecuali harga diturunkan secara substansial.

Secara keseluruhan, rangkaian penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemilihan terapi kanker payudara baik kemoterapi konvensional maupun terapi bertarget memiliki dampak signifikan terhadap kualitas hidup pasien dan efisiensi biaya pengobatan. Beberapa terapi bertarget menunjukkan peningkatan luaran klinis, namun dengan biaya yang jauh lebih tinggi dan belum tentu *cost-effective*, tergantung pada konteks sistem kesehatan masing-masing negara. Oleh karena itu, dibutuhkan evaluasi ekonomi yang komprehensif dan kontekstual untuk menentukan strategi terapi yang paling bernilai. Berdasarkan hal tersebut, penelitian ini dilakukan untuk menganalisis *cost-utility* antara kemoterapi konvensional dan terapi bertarget pada pasien kanker payudara di RSUD Dr. Moewardi Surakarta, sebagai kontribusi terhadap pengambilan keputusan terapi yang lebih rasional dan berbasis bukti di tingkat lokal.

H. Kerangka Konsep



Gambar 1. Kerangka konsep penelitian

Keterangan: : Diteliti : Tidak diteliti

I. Keterangan Empiris

1. Berdasarkan kajian pustaka, kemoterapi konvensional seperti docetaxel–carboplatin memiliki biaya langsung yang lebih rendah, namun dapat meningkat akibat efek samping berat yang memerlukan perawatan tambahan. Sebaliknya, terapi bertarget seperti trastuzumab memiliki biaya obat dan pemantauan yang jauh lebih tinggi, menjadikannya lebih mahal secara keseluruhan meskipun lebih terarah.
2. Kemoterapi konvensional efektif, namun efek samping seperti kelelahan dan neuropati berdampak negatif pada kualitas hidup. Terapi bertarget menunjukkan efektivitas klinis lebih tinggi, terutama pada pasien *HER2*-positif, dan memberikan kualitas hidup yang lebih baik berkat efek samping yang lebih ringan.
3. Terdapat perbedaan dalam nilai *cost-utility* antara kemoterapi konvensional dan terapi bertarget pada pasien kanker payudara stadium III dan IV di RSUD Dr. Moewardi. Terapi bertarget diduga memiliki nilai *cost-utility* yang lebih tinggi dibandingkan dengan kemoterapi konvensional, yang mencerminkan efektivitas dan kualitas hidup pasien yang lebih baik dalam jangka panjang.