

# KEMOTERAPI

Fathiyah Safithri

Laboratorium Farmakologi FK-UMM 2021

- Kanker = neoplasma ganas.
- Neoplasma = massa jar AbN yg tumbuh (proliferasi) berlebihan, tdk ada koord dg pertumbuh jar N & setelah stimulus yg m'yebabkan perub tsb berhenti tetap tumbuh dg cara berlebihan.
- Awal tjadinya neoplasma = hilangnya tanggapan thd kendali pertumbuhan N
- Kanker dpt tumbuh dr satu atau lebih sel.  
Neoplasma terj akibat mutasi gen

Zat perusak DNA didapat (lingkungan):

- kimiawi
- radiasi
- virus

SEL NORMAL

Perbaikan DNA berhasil

Kerusakan DNA

Perbaikan DNA gagal

Mutasi pada genom sel somatik

Mutasi hereditier pada:

- Gen-gen yang memengaruhi perbaikan DNA
- Gen-gen yang memengaruhi pertumbuhan atau apoptosis sel

Pengaktifan onkogen pendorong pertumbuhan

Perubahan gen yang mengendalikan pertumbuhan

Penonaktifan gen supresor kanker

Ekspresi produk gen yang mengalami perubahan dan hilangnya produk gen regulatorik

Ekspansi klonal  
↓  
Mutasi tambahan (progresi)  
↓  
Heterogeneitas

Neoplasma ganas

# Target Terapi Kanker

- Membuang tumor primer
- Membuang metastase regional
- Membuang metastase jauh (tulang, hepar, paru, otak) jika masih memungkinkan.

# Treatment

1. Radiation
2. Surgery

When neoplasms are disseminated and/or not amenable to surgery, or as a supplement to surgery and radiation:

1. **Chemotherapy**
2. **Hormonal therapy**
3. **Immunotherapy**
4. Combinations of above
5. **Targeting Therapy/Gene Therapy**

# Definisi Kemoterapi

- Adalah pengobatan penyakit kanker dengan menggunakan obat kimia atau hormon
- Obat kimia atau hormon tsb memberikan efek berupa menghambat & menghancurkan sel kanker →  
SITOSTATIKA
- Obat sitostatika tms obat berbahaya / beresiko tinggi krn mempunyai efek toksik yg tinggi thd sel, t.u dlm reproduksi sel dan bersifat karsinogenik, mutagenik, dan teratogenik.

# Prinsip Pengobatan dg Kemoterapi

- Pengobatan utama untuk Carcinoma :
  - ✓ Tumor solid (sarkoma, karsinoma, tumor embrional) → Tx lokal : pembedahan, radiasi
  - ✓ Tumor non solid (Lekemia, Limfoma) → Tx sistemik : kemoterapi
- T.u diindikasikan u/ malignansi sistemik (= tumor2 yg sdh metastese dan tumor yg tidak operabel
- Eliminasi sel tumor dg sesedikit mgk efek merugikan pd jar normal
- Sel kanker tumbuh potensial lebih cepat daripada jaringan normal
- Zat penghambat pertumb → m'plambat progresi proses penyakit,
- U/ betul2 sembuh → semua sel tumor hrs terbunuh

# Prinsip Penggunaan Kemoterapi

## Indikasi :

- ✓ Penderita Ca stad lanjut (advanced disease)
- ✓ Penderita Ca metastatik
- ✓ Gagal setelah terapi lokal
- ✓ Tidak ada lagi terapi alternatif yg diandalkan
- ✓ Malignitas sistemik (lekemia, tumor metastatik, tumor inoperable)

Tumor 1kg ~  $10^{12}$  sel tumor & terjadi paling sedikit 40 duplikasi sel asal yg berubah maligna. Batas bawah deteksi klinik (dengan palpasi, rontgen dll) berada pada  $10^9$  sel, ini berarti tumor seberat 1gr.

- Indek terapeutik : rasio efek terapeutik terhadap tumor dan toksisitas terhadap jaringan normal
- Obat yang dipakai adalah obat yang efektif dengan nilai indeks terapeutik  $>1$

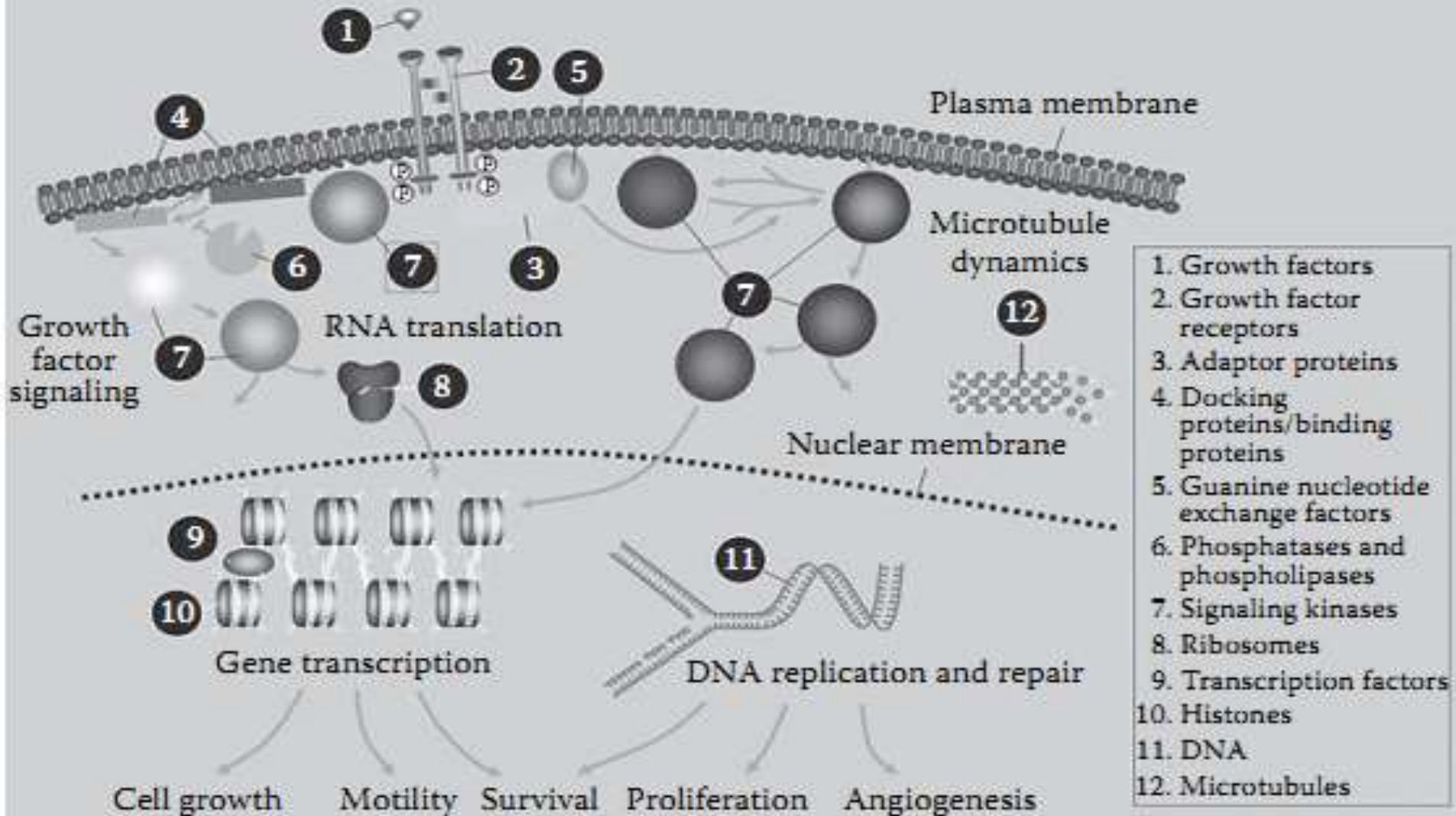


# Tujuan Pemberian Kemoterapi

- Menyembuhkan Ca (hanya bbrp jenis kanker yg dpt disembuhkan: limfoblastik leukemia, Burkitt limfoma, & Wilm tumor pd anak).
- Memperpanjang hidup & remisi (u/Ca yg kemosensitif walau penyakit berjalan progresif).
- Memperpanjang interval bebas kanker
- Menghentikan progresifitas kanker, yang ditunjukkan secara subyektif maupun obyektif, tumor dapat diterapi sitostatika asalkan kemungkinan berhasilnya 25% atau lebih.
- Mengecilkan volume tumor, baik prabedah maupun pra-radioterapi
- Terapi paliatif , ditujukan pada kanker stadium lanjut atau kanker yang lokasinya pada tempat-tempat yang tidak cocok untuk radiasi, misalnya : instalasi sitostatika, intrapleural, injeksi intramural.

- Berdasarkan tujuan penggunaannya, Kemoterapi :
  - **Kemoterapi kuratif** (hematologi malignancy, Ca testis, gestasional trophoblastic disease)
  - **Kemoterapi adjuvant** : kemoterapi dipakai stl pembedahan(pd tumor solid) → u/ mengoptimalkan Tx utama menuju kuratif , membasmi sisa tumor sec mikroskopis
  - **Kemoterapi Preoperatif / kemoterapi Induksi / Kemoterapi neo-adjuvant**
    - ✓ u/ eradikasi tumor lokal → pengurangan massa tumor → ubah tindakan bedah (less radikal)
    - ✓ u/ mematikan sel Ca perifer, jar sekitar tumor lebih steril → tdk mdh kontaminasi durante op & terhindar dr metastase iatrogenik
  - **Paliatif simptomatik** : utk menurunkan besar tumor dan memperpanj harapan hidup

# Target kerja Antikanker



# *DASAR TERAPI KANKER*

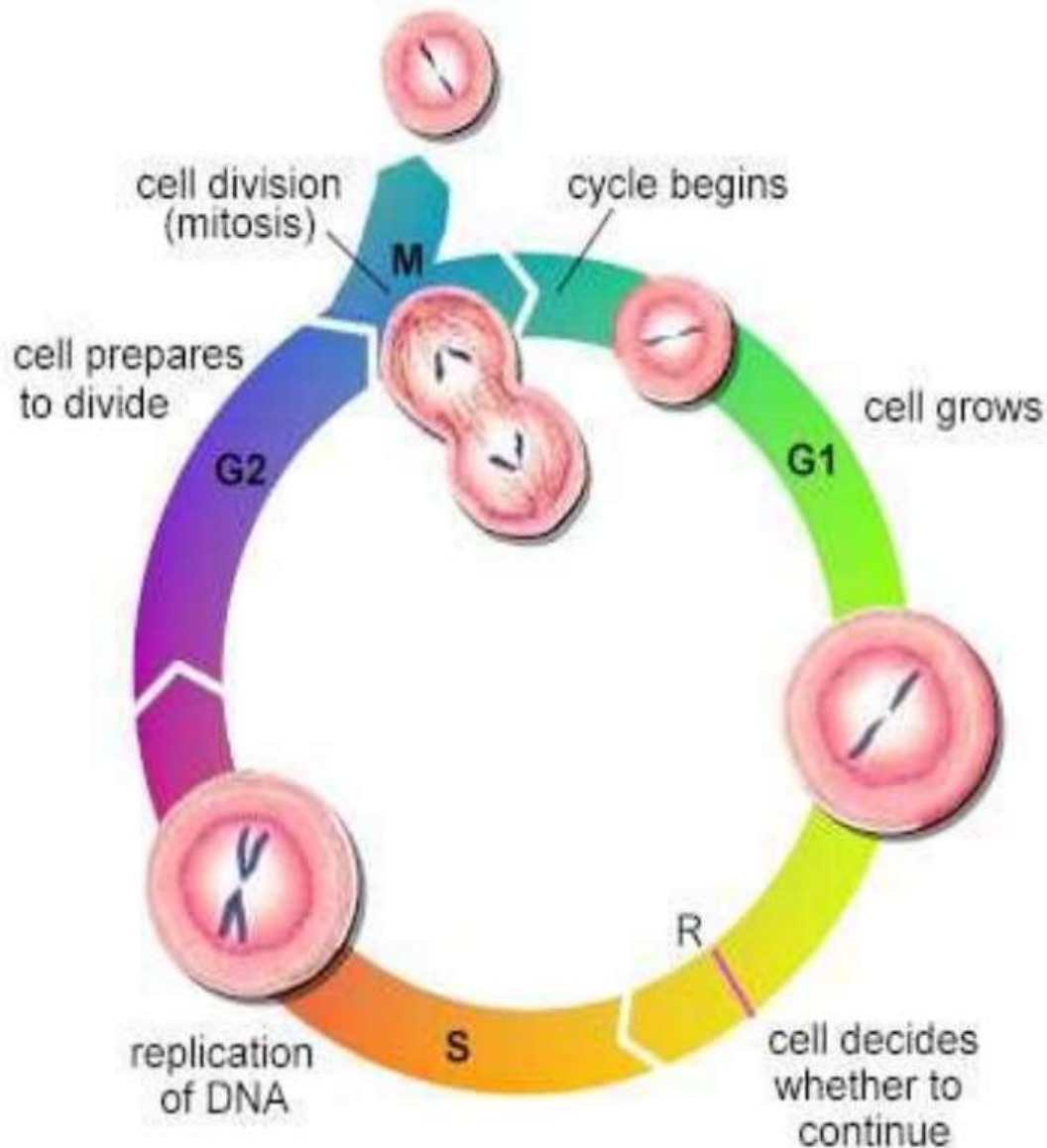
## **1. Terapi kausal/ etiologi / patogenesis**

- Karena etiologi/kausa kanker belum jelas maka terapi kausal adalah terapi patogenesis
- Menurut patogenesisnya kelainan pada kanker disebabkan oleh proliferasi (perkembangbiakan) abnormal sel kanker di tempat asal dan di tempat penyebaran (metastase)

# Proliferasi Kanker

- Proliferasi sel kanker adalah melalui proses MITOSIS
  - ▣ Fase persiapan pengumpulan bahan-bahan dasar DNA (G1)
  - ▣ Fase sintesa DNA (S)
  - ▣ Fase pembelahan (M) : Profase, Anafase, Metafase, Telofase.
- Obat yg menghambat proliferasi sel kanker : SITOSTATIKA
- Sel yg sdg membelah umumnya lebih sensitif dp sel yg istirahat krn pd saat itu metab aktif (mengubah sitostatika lbh cepat menj metabolit efektif) dan saat sdg membelah sel hanya mempunyai sedikit waktu untuk memperbaiki kerusakan DNA yang ditimbulkan sitostatika

# Siklus sel

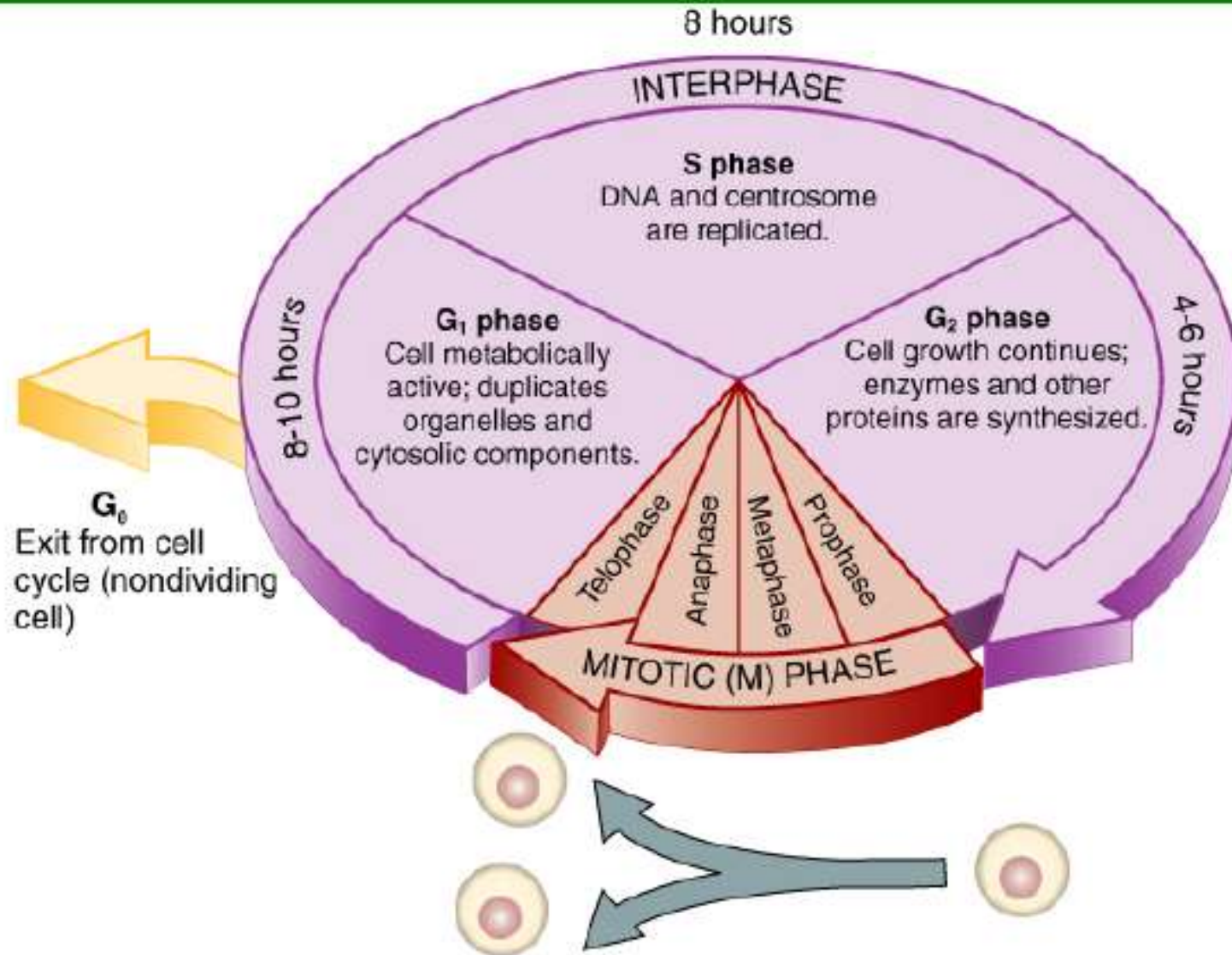


Empat fase yang dilalui sel pada setiap siklus nya.

1. **G1 (gap1)**= sel tumbuh dan mulai mempersiapkan segala sesuatunya untuk proses sintesa DNA.
2. **S phase (sinthesis)**= replikasi DNA.
3. **G2 (gap 2)**= sel melakukan persiapan untuk membelah
4. **M (mitosis)**= sel membelah



# The Cell Cycle Diagram



# Penggolongan Obat Sitostatika bds fase pada siklus sel

## ★ Cell-cycles non-specific drug (CCNS)

= Obat aktif sepanjang fase siklus dan pd fase istirahat (nitrogen mustard, aziridines, nitrosoureas, alkyl alkane sulfonates, non-classic alkylating agent, anthracycline, actinomycin, anthracenediones)

- peningkatan dosis menyebabkan semakin byk stem sel sutul mati

## ★ Cell-cycles specific drug (CCS)

= Obat paling efektif saat sel berproliferasi:

- u/ fase S (antimetabolit) : bleomycin, camptothecins, epipodophyllotoxins)
- u/ fase G2 (bleomycin, epipodophyllotoxins)
- u/ fase M (antimitotic) : vinkristin, vinblastin, vinca alkaloids, taxanes

- Peningkatan dosis tdk menyebabkan mkn byk stem sel sutul mati



# PHASE SPECIFIC DRUGS

- **Effective only in particular phase of cell cycle**

Cell phase	Description of phase	Chemo drugs effective
G0	Cancer cell resting phase	Refractory to chemotherapy
G1	Interphase Protein and RNA synthesis	L-asparaginase
S	DNA synthesis	Procarbazine Antimetabolites Hydroxyurea Camptothecins
G2	DNA synthesis ceases Protein and RNA synthesis continues Mitotic spindle production	Bleomycin Vinca alkaloids Taxanes
M	Mitosis genetic material segregated into daughter cells	Vinca alkaloids Taxanes

**AGENTS BINDING TO DNA**  
(Stop DNA synthesis)  
alkylating agents, anti-tumour antibiotics, platinum compounds, miscellaneous others

**S phase**  
DNA synthesis

7 hours

**MICROTUBULE INHIBITORS**  
(Stop cells making components needed to separate)  
Vinca alkaloids (vinblastine, vincristine, vinorelbine), docetaxol, paclitaxel

**G2 phase**  
Synthesis of components for cell division

3 hours

**M phase**  
Cell division

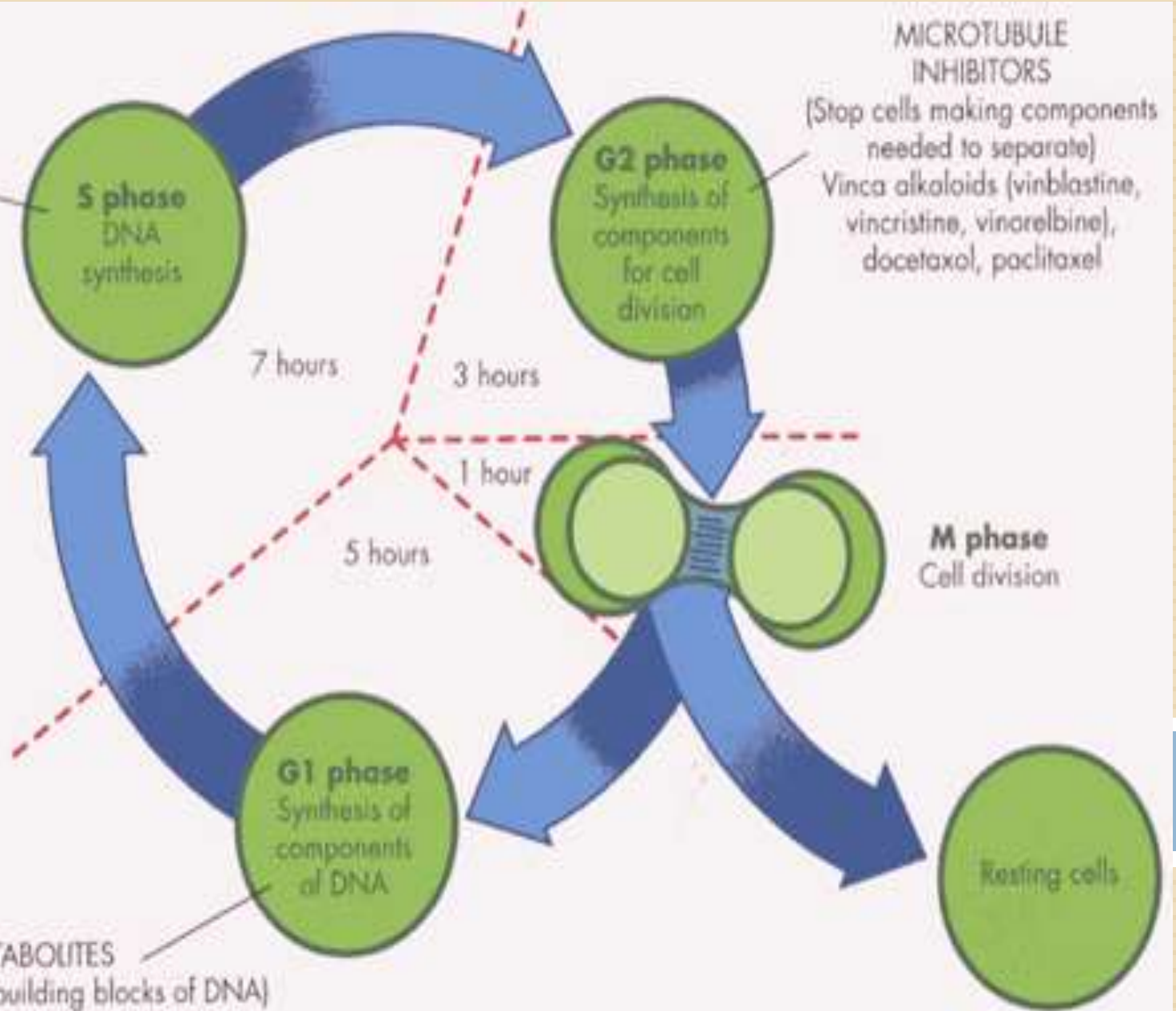
1 hour

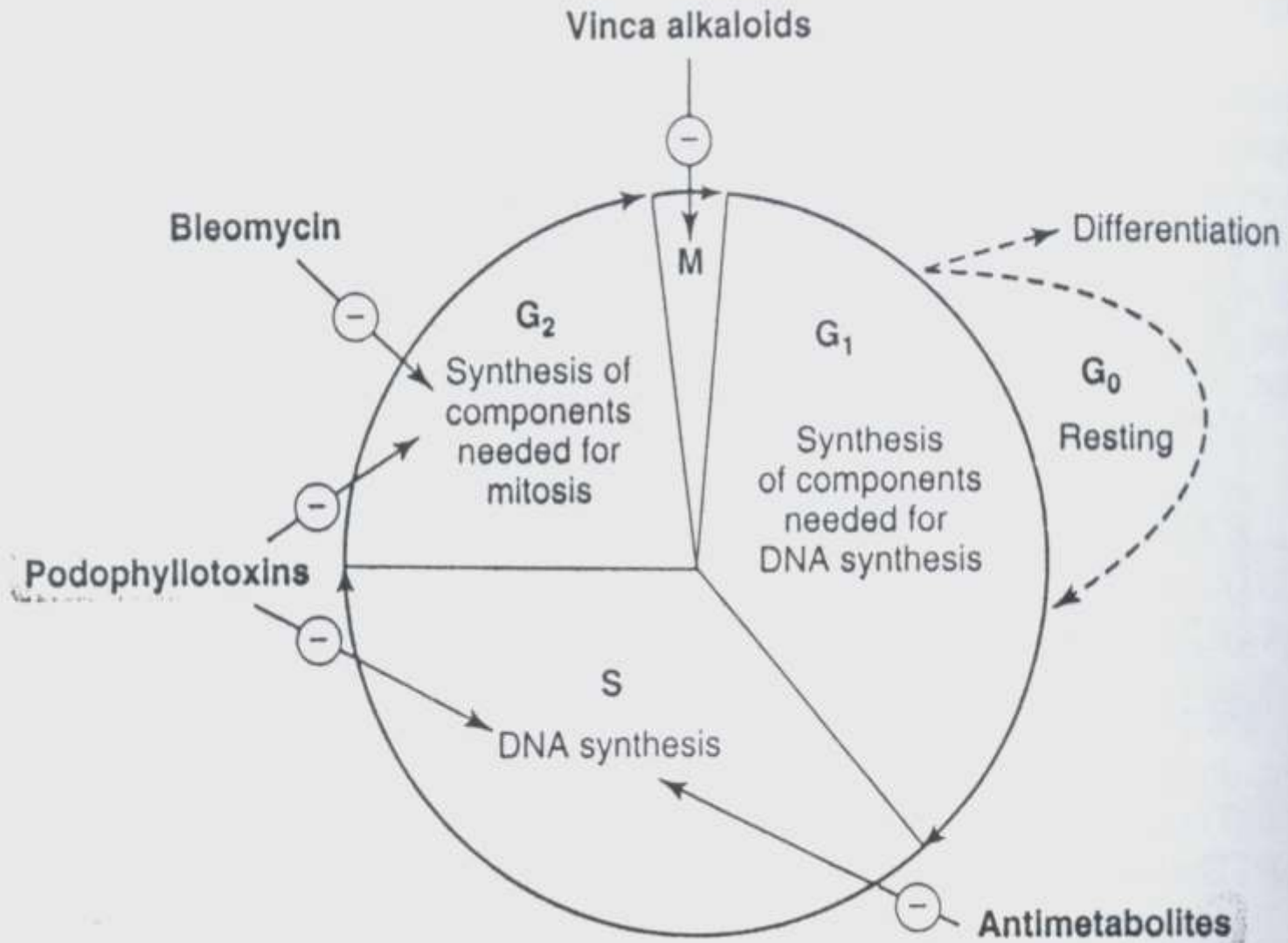
5 hours

**G1 phase**  
Synthesis of components of DNA

**ANTI-METABOLITES**  
(Stop cells making the building blocks of DNA)  
methotrexate, azathioprine, 6-MP, 6-TG, 5-FU

Resting cells

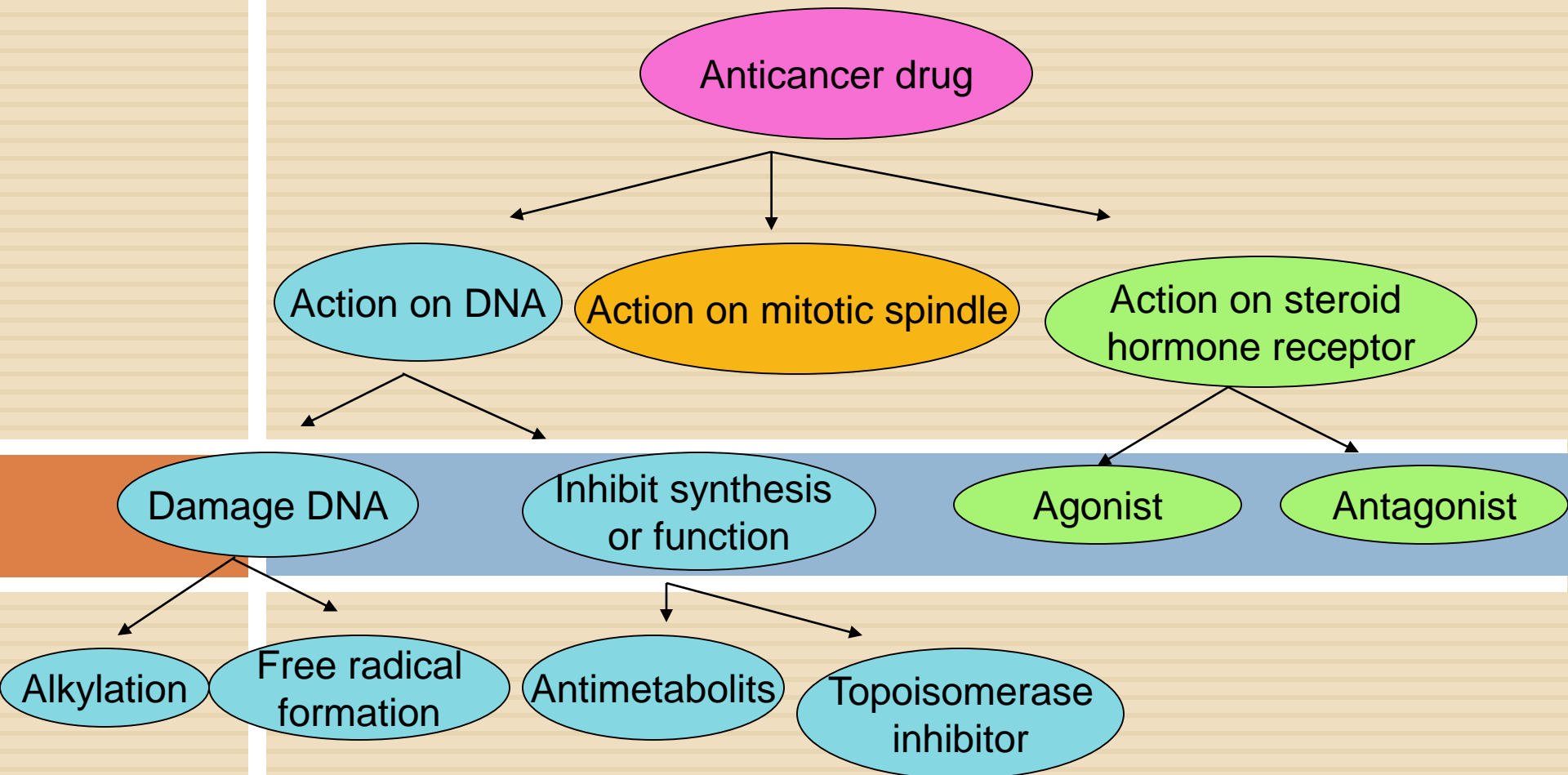




# Classification of anti-cancer according to structure

- **Alkalyting agent**
- **Antimetabolites**
- **Antitumor antibiotics**
  - **Plant alkaloids**
- **Hormonal agents**
- **Others**

# Classification according to mechanism of action



# Anti Metabolit

- yang termasuk golongan ini adalah sitosin-arabinosid, 5-fluorourasil dan metotrexat.
- Golongan ini berhubungan erat dengan unsur bangun asam nukleat sehingga dapat ikut serta dalam sistem transport dan proses metabolit sampai strukturnya berbeda memblokade proses selanjutnya.

# ANTIMETABOLIT

- Merup CCS drug, t.u pd fase S (blok sintesis DNA)
- FD : memblok jalur metabolisme essensial yg krusial utk pertumbuhan sel (disebut jg agen antiproliferatif)
- Toksisitas selektif bds kecepatan pertumbuhan sel (sel tumor tumbuh lbh cpt dp sel normal, kecuali sel GIT, sutul, folikel rambut)
- Tdd :
  - ▣ Antifolat (DHFR inhbitor) : strukt mirip komponen endogen yg antagonis thd asam folat (Methotrexate),
  - ▣ Purin antimetabolit (Thioguanine) ; blok di thp akhir
  - ▣ Pirimidin antimetabolit (Fluorouracil, Cytarabine)

Purin nukleotid

Pirimidin nukleotid

Mercaptopurine,  
Thioguanine

Methotrexate

Azaticidine

Ribonukleotid

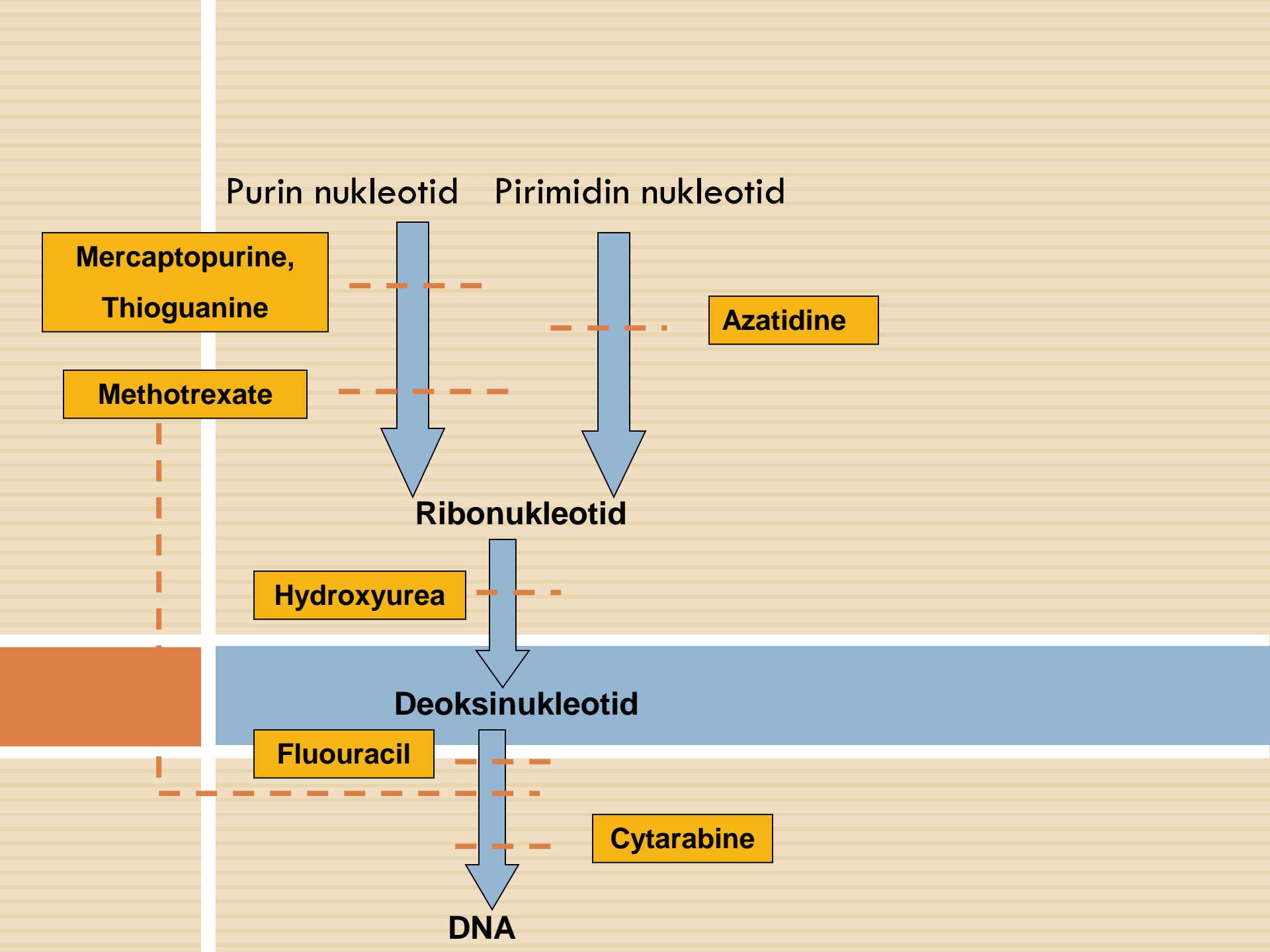
Hydroxyurea

Deoksinukleotid

Fluouracil

Cytarabine

DNA





Chemotherapeutic Agent	Single-Agent Dosage	Delayed Toxicity <sup>1</sup>
Capecitabine	1250 mg/m <sup>2</sup> /bid orally for 14 days followed by 1 week of rest. Repeat every 3 weeks.	Diarrhea, hand-and-foot syndrome, <sup>2</sup> myelosuppression, nausea and vomiting
Cladribine	0.09 mg/kg/d for 7 days by continuous IV infusion in sterile saline	Myelosuppression, nausea and vomiting, and immunosuppression
Cytarabine	100 mg/m <sup>2</sup> /d for 5–10 days, either by continuous IV infusion or SC every 8 hours.	Nausea and vomiting, bone marrow depression, stomatitis, and cerebellar ataxia
Fludarabine	25 mg/m <sup>2</sup> /d for 5 days every 28 days (administer IV over 30 minutes)	Myelosuppression, immunosuppression, fever, myalgias, and arthralgias
Fluorouracil	15 mg/kg/d IV for 5 days by 24-hour infusion; 15 mg/kg weekly IV	Nausea, mucositis, diarrhea, myelosuppression, hand and foot syndrome, and neurotoxicity
Gemcitabine	1000 mg/m <sup>2</sup> IV weekly for up to 7 weeks followed by 1 week of rest	Nausea, vomiting, diarrhea, myelosuppression
Mercaptopurine	2.5 mg/kg/d orally	Myelosuppression, immunosuppression, and hepatotoxicity
Methotrexate	2.5–5 mg/d orally (Rheumatrex); 10 mg intrathecally (Folex) once or twice weekly	Mucositis, diarrhea, bone marrow depression with leukopenia and thrombocytopenia
Thioguanine	2 mg/kg/d orally	Myelosuppression, immunosuppression, and hepatotoxicity

# ALKYLATING AGENT

- meliputi sejumlah derivat nitrogen mustard seperti melfalan, klorambusil dan cyclophosphamid.
- Mereka mempunyai satu atau dua alkil yang reaktif yang merubah ekspresi nukleotida DNA. Cross-link yang terjadi menyebabkan RNA polimerase tidak dapat memotong rantai double helix DNA.

# ALKYLATING AGENT

- Merup CCNS drug
- Mekanisme kerja :  
membent *reactive molecular spesies* yg mengalkilasi grup nukleofilik pd basa DNA, t.u pd N-7 posisi glutamin → *cross-linking of base, abN base pairing, DNA strand breakage, prevent DNA replication dan transcription of RNA*
- Mekanisme Resistensi :
  - DNA-repair ↑
  - Permeabilitas obat ↓
  - Memproduksi *trapping agent*, spt thiol

Alkylating Agent	Single-Agent Dosage	Acute Toxicity	Delayed Toxicity
Mechlorethamine	0.4 mg/kg IV in single or divided doses	Nausea and vomiting, myelosuppression	Moderate depression of peripheral blood count; excessive doses produce severe bone marrow depression with leukopenia, thrombocytopenia, and bleeding; alopecia and hemorrhagic cystitis occasionally occur with cyclophosphamide; cystitis can be prevented with adequate hydration; busulfan is associated with skin pigmentation, pulmonary fibrosis, and adrenal insufficiency
Chlorambucil	0.1–0.2 mg/kg/d orally; 6–12 mg/d	Nausea and vomiting, myelosuppression	
Cyclophosphamide	3.5–5 mg/kg/d orally for 10 days; 1 g/m <sup>2</sup> IV as single dose	Nausea and vomiting, myelosuppression	
Melphalan	0.25 mg/kg/d orally for 4 days every 4–6 weeks	Nausea and vomiting, myelosuppression	
Thiotepa (triethylenethiophosphoramide)	0.2 mg/kg IV for 5 days	Nausea and vomiting, myelosuppression	
Busulfan	2–8 mg/d orally; 150–250 mg/course	Nausea and vomiting, myelosuppression	

Carmustine (BCNU)	200 mg/m <sup>2</sup> IV every 6 weeks	Nausea and vomiting	Leukopenia, thrombocytopenia, and rarely hepatitis
Lomustine (CCNU)	150 mg/m <sup>2</sup> orally every 6 weeks	Nausea and vomiting	
Altretamine	10 mg/kg/d for 21 days	Nausea and vomiting	Leukopenia, thrombocytopenia, and peripheral neuropathy
Procarbazine	50–200 mg/d orally	Nausea and vomiting, flu-like syndrome, drug interactions	Bone marrow depression, central nervous system depression, leukemogenic
Dacarbazine	300 mg/m <sup>2</sup> daily IV for 5	Nausea and vomiting	Bone marrow depression
Cisplatin	20 mg/m <sup>2</sup> /d IV for 5 days or 50–70 mg/m <sup>2</sup> as single dose every 3 weeks	Nausea and vomiting, myelosuppression	Nephrotoxicity, peripheral sensory neuropathy, ototoxicity, nerve dysfunction.
Carboplatin	AUC 5–7 mgxmin/mL	Myelosuppression, nausea and vomiting	Rarely: peripheral neuropathy, renal toxicity, and hepatic dysfunction
Oxaliplatin	130 mg/m <sup>2</sup> IV every 3 weeks or 85 mg/m <sup>2</sup> IV every 2 weeks	Nausea and vomiting, laryngopharyngeal dysesthesias	Peripheral sensory neuropathy, diarrhea, myelosuppression, and renal toxicity

# Antibiotik

- Golongan anti tumor antibiotik umumnya obat yang dihasilkan oleh suatu mikroorganisme, yang umumnya bersifat sel non spesifik, terutama berguna untuk tumor yang tumbuh lambat.
- Mekanisme kerja terutama dengan jalan menghambat sintesa DNA dan RNA.
- Yang termasuk golongan ini :
  - Aktinomisin D    -Mithramisin    - Bleomisin
  - Mitomisin        -Daunorubisin    - Mitosantron
  - Doksorubisin    -Epirubisin        - Idarubisin

# PLANT ALKALOID & ANTIBIOTIK

- Plant alkaloid merup CCS drug
- 3 kelompok utama Plant alkaloid :
  - **Vinca alkaloid (Vinblastine, Vincristine)**
    - ✓ Merup spindle poison → cegah assembling dimer tubulin menj mikrotubul, hamb pembent spindle mitosis
    - ✓ Bekerja t.u pd fase M
    - ✓ Resistensi : efflux obat mell membr drug-transporter ↑
  - **Podophyllotoxins (Etoposide, Teniposide)**
    - ✓ Me ↑ degradasi DNA, mgk mel interaksi dg Topisomerase II
    - ✓ Hamb transport elektron di mitokondria
    - ✓ Bekerja paling aktif t.u pd akhir fase S, dan awal G2
  - **Taxanes (Paclitaxel, Docetaxel)**
    - ✓ Merup spindle poison → cegah disassembling menj tubulin monomer

# Antitumor Antibiotik

- **Membentuk ikatan kompleks dg molekul DNA**
- **Doxorubicin & Daunorubisine**
  - ✓ merup CCNS drug
  - ✓ anthracycline-nya dpt menyisip di antara pasangan basa, hamb Topoisomerase II, & menghasilkan radikal bebas, hamb sintesa RNA & DNA, DNA terpotong, kerusakan membran
- **Bleomycine**
  - ✓ Merup CCS drug, aktif pd fase G2
  - ✓ Camp glikopeptid yg menghasilkan radikal bebas yg mengikat DNA → pita terpotong, hamb sintesa DNA

## Dactinomycine

- ✓ CCNS drug yg mengikat pita ganda DNA & hamb sintesa DNA-dependent RNA
- **Mitomycine**
  - ✓ CCNS drug yg dimetab hati menj alkylating agent yg cross-link DNA



Drug	Single-Agent Dosage	Acute Toxicity	Delayed Toxicity
Bleomycin	Up to 15 units/m <sup>2</sup> IV twice weekly to a total dose of 200–250 units	Allergic reactions, fever, hypotension	Skin toxicity, pulmonary fibrosis, mucositis, alopecia
Dactinomycin (actinomycin D)	0.04 mg/kg IV weekly	Nausea and vomiting	Stomatitis, gastrointestinal tract upset, alopecia, bone marrow depression
Daunorubicin (daunomycin)	30–60 mg/m <sup>2</sup> daily IV for 3 days, or 30–60 mg/m <sup>2</sup> IV weekly	Nausea, fever, red urine (not hematuria)	Cardiotoxicity (see text), alopecia, bone marrow depression
Docetaxel	100 mg/m <sup>2</sup> IV over 1 hour every 3 weeks	Hypersensitivity, rash	Neurotoxicity, fluid retention, neutropenia
Doxorubicin (Adriamycin)	60 mg/m <sup>2</sup> daily IV for 3 days, or 30–60 mg/m <sup>2</sup> IV weekly	Nausea, red urine (not hematuria)	Cardiotoxicity (see text), alopecia, bone marrow depression, stomatitis
Etoposide (VP-16)	50–100 mg/m <sup>2</sup> daily for 5 days	Nausea, vomiting, hypotension	Alopecia, bone marrow depression
Idarubicin	12 mg/m <sup>2</sup> IV daily for 3 days (with cytarabine)	Nausea and vomiting	Bone marrow depression, mucositis, cardiotoxicity
Irinotecan	125 mg/m <sup>2</sup> IV once weekly for 4 weeks; repeat every 6 weeks or 300–350 mg/m <sup>2</sup> IV every 3 weeks	Diarrhea, nausea, vomiting	Diarrhea, bone marrow depression, nausea and vomiting, liver function abnormalities

Mitomycin	20 mg/m <sup>2</sup> IV every 6 weeks	Nausea	Thrombocytopenia, anemia, leukopenia, mucositis
Paclitaxel	130–170 mg/m <sup>2</sup> IV over 3 or 24 hours every 3–4 weeks	Nausea, vomiting, hypotension, arrhythmias, hypersensitivity	Bone marrow depression, peripheral sensory neuropathy
Topotecan	1.5 mg/m <sup>2</sup> IV for 5 days, repeat every 21 days for 4 courses	Nausea and vomiting	Bone marrow depression, arthralgias
Vinblastine	0.1–0.2 mg/kg IV weekly	Nausea and vomiting	Alopecia, loss of reflexes, bone marrow depression
Vincristine	1.5 mg/m <sup>2</sup> IV (maximum: 2 mg weekly)	None	Areflexia, muscle weakness, peripheral neuritis, paralytic ileus, mild bone marrow depression, alopecia
Vinorelbine	30 mg/m <sup>2</sup> IV weekly	Nausea and vomiting	Bone marrow depression, fatigue, constipation, hyporeflexia, paresthesias

# Mitotic Spindle

- Golongan obat ini berikatan dengan protein mikrotubuler sehingga menyebabkan disolusi struktur mitotic spindle pada fase mitosis
  - Taxol)
  - Doseetaksel
  - Vinblastin
  - Vinorelin
  - Vindesin
  - Vinkristin

# Topoisomerase Inhibitor

- Obat ini mengganggu fungsi koenzim topoisomerase sehingga menghambat proses transkripsi dan replikasi, diantaranya : Irinotekan, Topotekan, Etoposit

# HORMONAL ANTICANCER AGENT

Hormon dapat mempengaruhi pertumbuhan **sel kanker yang hormon sensitif** yaitu sel kanker yang mempunyai reseptor hormon yang bersangkutan. Efek anti Ca → memblok reseptor hormon (kompetitif inhibitor)

- A. Glukokortikoid : Prednison
- B. Hormon Seks : Estrogen, Progesteron, Androgen
- C. Hormon Seks Antagonis : Tamoksifen, Toremifen, Flutamide
- D. GnRH analog : Leuprolide, Goserelin, Nafarelin
- E. Aromatase inhibitor : anastrozole, Letrozole

Drug	Usual Adult Dosage	Acute Toxicity	Delayed Toxicity
<b>Antiandrogen</b>			
Flutamide	250 mg/tid orally	Mild nausea	Hot flushes, transient elevations in liver function tests
<b>Antiestrogen</b>			
Tamoxifen	20 mg/d orally	Transient flare of tumor symptoms	Menopausal symptoms, fluid retention and edema, thromboembolic events, increased incidence of endometrial hyperplasia and cancer
<b>Progestins</b>			
Megestrol acetate	40 mg orally 4 times daily	None	Fluid retention
<b>Adrenocorticosteroids</b>			
Hydrocortisone	40–200 mg/d orally	None	Fluid retention, hypertension, diabetes, increased susceptibility to infection, moon facies
Prednisone	20–100 mg/d orally	None	

<b>Gonadotropin-releasing hormone agonists</b>			
Goserelin acetate	3.6 mg SC monthly	Transient flare of tumor symptoms, pain at injection site	Hot flushes, impotence, gynecomastia
Leuprolide	7.5 mg SC monthly	Transient flare of tumor symptoms, pain at injection site	Hot flushes, impotence, gynecomastia
<b>Aromatase inhibitors</b>			
Aminoglutethimide	250 mg orally twice daily and hydrocortisone 20 mg twice daily	Fatigue, mild nausea	Skin rash, adrenal insufficiency, myelosuppression
Anastrozole	1 mg orally daily	Mild nausea, headache	Fatigue, hot flushes, arthralgias
Exemestane	25 mg orally daily	Mild nausea, headache	Fatigue, hot flushes
Letrozole	2.5 mg orally daily	Mild nausea, headache	Fatigue, hot flushes, arthralgias

# Lain-lain

- Obat ini tidak mempunyai mekanisme khusus, antara lain :
  - L — asparaginase - Estramustine - Lavamisol
  - Suramin - Okreotide - Anagrelide -  
Hexamethylmelamine



# Dasar Terapi Kanker

## **2. Terapi Supportif (Paliatif)**

Untuk memperbaiki kondisi umum pasien, maka perlu diberi :

- Makanan yang bergizi
- Menambah nafsu makan
- Antikatabolisme
- Vitamin (oral, parenteral)

## **3. Terapi Simtomatik**

Untuk meringankan keluhan pasien yaitu rasa sakit, panas, tidak mau makan, mual, muntah, dll.

# Istilah penting terkait penggunaan Sitostatika

- Remisi komplit : reduksi sel mencapai  $< 10^9$  → hilangnya tumor yg kelihatan →  $\neq$  sembuh
- Kemungkinan penyembuhan dinyatakan bds angka statistik. Pd log kurva dosis vs efek  $\neq$  pernah mencapai angka 0
- Dikatakan Sukses jk dpt mereduksi jml sel tumor s.d 0,1 (artinya kemungk residif 10%, dg kepastian 90% tersembuhkan)
- Sensitif intrinsik. Mkn sensitif suatu tumor thd kemoterapi, mkn besar kemungkinan sembuhnya.
- Toleransi. Batas toleransi u/ Tx tgt byk faktor & berbeda u/ stp obat. Pasien usia muda batas toleransi lbh tinggi → kemungk sembuh >>

# Strategi dlm mengurangi efek samping (toksisitas pd sel normal)

- Kombinasi obat CCS dan CCNS
- Pemberian secara alternating day (memberi kesempatan sel sehat recovery)
- Penambahan adjuvan
  - Methotrexate + asam folat
  - Taxol → edema → + steroid (prednisolon, dexametason)
  - Cisplatin → nausea → + 5HT3 antagonis (ondansetron)

# RESISTENSI THD SITOSTATIKA

- Problem utama kegagalan Tx
- Mekanisme terjadinya resistensi :
  - a. me<sup>↑</sup> DNA-repair (alkylating agent, cisplatin)
  - b. membent trapping agent (bleomisin, cisplatin, anthrasiklin)
  - c. mengubah target enzim (methotrexate)
  - d. me<sup>↓</sup> aktivasi prodrug(mercaptapurine, thioguanin, cytarabine, 5-FU)
  - e. inaktivasi anticancer drug (antimetabolit)
  - f. me<sup>↓</sup> akumulasi obat . MDR → me<sup>↑</sup> ekspresi gen normal (MDRI gene) utk glikoprotein di perm sel  
me<sup>↑</sup> effluk bbrp anticancer drug



# Keganasan yang Responsif thd Kemoterapi

Diagnosis	Current Treatment of Choice	Other Valuable Agents
Acute lymphocytic leukemia	Induction: vincristine plus prednisone. Remission maintenance: mercaptopurine, methotrexate, and cyclophosphamide in various combinations	Asparaginase, daunorubicin, carmustine, doxorubicin, cytarabine, allopurinol, <sup>1</sup> craniospinal radiotherapy
Acute myelocytic and myelomonocytic leukemia	Combination chemotherapy: cytarabine and mitoxantrone or daunorubicin or idarubicin	Methotrexate, thioguanine, mercaptopurine, allopurinol, <sup>1</sup> mitoxantrone, azacitidine, <sup>2</sup> amsacrine, <sup>2</sup> etoposide
Chronic lymphocytic leukemia	Chlorambucil and prednisone (if indicated), fludarabine	Allopurinol, <sup>1</sup> doxorubicin, cladribine
Chronic myelogenous leukemia	Imatinib, busulfan, or interferon, bone marrow transplantation (selected patients)	Vincristine, mercaptopurine, hydroxyurea, melphalan, interferon, allopurinol <sup>1</sup>
Hodgkin's disease (stages III and IV)	Combination chemotherapy: vinblastine, doxorubicin, dacarbazine, bleomycin	Lomustine, etoposide, ifosfamide, interferon, mechlorethamine, vincristine, procarbazine, prednisone
Non-Hodgkin's lymphoma	Combination chemotherapy: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone	Bleomycin, lomustine, carmustine, etoposide, interferon, mitoxantrone, ifosfamide, rituximab
Multiple myeloma	Melphalan plus prednisone or multiagent combination chemotherapy	Cyclophosphamide, vincristine, carmustine, interferon, doxorubicin, epoetin alfa <sup>1</sup>

# *Prinsip Penggunaan Kemoterapi*

- Setiap obat mencapai maksimum *cell killing* pada dosis yang masih dapat ditoleransi efek sampingnya
- Mencegah atau memperlambat resistensi obat
- Memperluas rentang pengobatan pada populasi tumor yang heterogen

# *Prinsip Pemilihan Obat*

- ❑ Obat yang digunakan diketahui aktivitasnya sebagai single agent, terutama obat yang mempunyai *complete remission*
- ❑ Obat dengan mekanisme kerja yang berbeda untuk menghindari efek aditif atau sinergis
- ❑ Obat dengan toksisitas yang berbeda untuk mendapatkan dosis yang maksimal atau mendekati maksimal
- ❑ Obat harus digunakan pada dosis optimal dan sesuai schedule
- ❑ Obat harus diberikan pada interval yang konsisten
- ❑ Obat mempunyai pola resistensi yang berbeda harus dikombinasi untuk meminimalkan resistensi silang.

# *Dosis Kemoterapi*

- Dosis obat adalah individual
- Diberikan dengan *Maximum Tolerated Dose (MTD)* tapi harus tolerable bagi pasien
- Tentukan risk group (kondisi umum, umur, status, kemampuan, faal organ vital)
- Lihat dosis rata-rata
- Tentukan dosis awal



# *Pemantauan Kemoterapi*

- Tentukan *Base Line Studies* yaitu keadaan sebelum terapi dimulai (keluhan, kelainan fisik, lab, stadium performance)
- Efek tidak segera tampak. Yang segera tampak ESO
- Efek terapi baru dapat dinilai setelah 3-4 minggu
- Dari butir 3 dan 4 tentukan MTD untuk terapi berikutnya.

# *Efek Samping Obat Kemoterapi*

---

- ▣ Saat timbul ESO
- ▣ Target Organ ESO
- ▣ Berat ringan ESO

# Saat Timbulnya ESO

- Segera ( < 1 jam)
  - Febris dan hipertemia
  - Hipotensi
- Cepat/Dini (1-24 Jam)
  - Febris dan hipertemia
  - Mual dan muntah
  - Reaksi alergi
  - Extravasasi
- ESO tertunda (delayed) (24 jam – 2 Bulan)
  - Alopesia
  - Toksis pada paru
  - Kardiotoksik
  - Neurotoksik
  - Hepatotoksik

# Target Organ - ES SITOSTATIKA

- A. **Reaksi pada GIT**
- B. **Reaksi pada sel darah**
- C. **Reaksi pada kulit & jar l.ain**

# EFEK SAMPING GIT

- A. Stomatitis & Disfagi
- B. Anoreksia & Perubahan Pengecapan
- C. Nausea & Vomiting
- D. Diare & Konstipasi

# Stomatitis & Disfagi

- Angka kejadian 40%.
- Stomatitis = iritasi s.d inflamasi di mukosa mulut → nyeri, ulkus, perdarahan, inf sekunder
- Disfagi = kesulitan menelan
- Kondisi yang rentan mengalami :
  - ▣ Immunosupresi krn Ca / Tx Ca (tromb <50.000)
  - ▣ Infark ginggival ok infiltraasi sael lekemi
  - ▣ Dehidrasi
  - ▣ Gizi buruk
  - ▣ Merokok, alkohol
  - ▣ AB spektrum luas jangka panjang

# Stomatitis & Disfagi

- Pencegahan :
  - ▣ Hygiena mulut (periksa mulut tiap hari, lepas & bersihkan gigi palsu, gosok gigi, sikat gigi lembut, mouthwash non-alkoholic 2x/hr, hindari mulut kering, hindari makanan/minuman tinggi kadar asam, hindari minuman terlalu dingin/panas
  - ▣ Deteksi dini kelainan ini

# Anoreksia & Perubahan Pengecapan

- Sitostatika Cisplatin, siklofosfamid, vinkristin
- Penyebab :
  - ▣ Tingginya mitotic rate sel indera pengecapan
  - ▣ Nausea-vomiting, stomatitis
- Cara mengatasi ;
  - ▣ Jgn makan 1j sbml atau 2-3j setelah pemberian
  - ▣ Atasi nausea dll
  - ▣ Hindari mulut kering : minum air byk, mouthwash, olesi bibir dg KY jelly/mentega/pelembab bibir



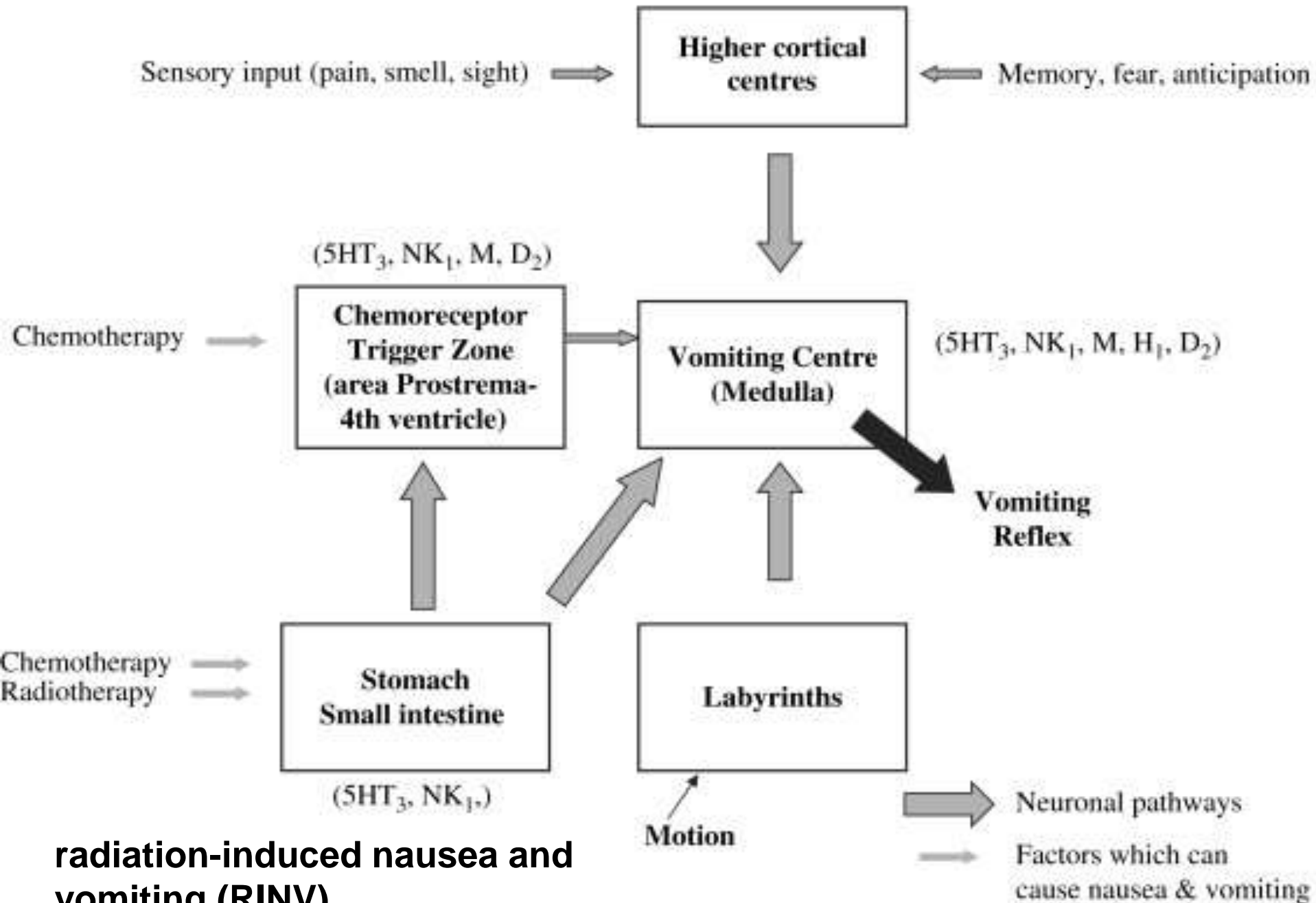
# Nausea & Vomiting

- Cara mengatasi :
  - Makanan dingin/suhu biasa
  - Makanan agak cair & jernih
  - 'hindari terlalu manis, asin, berlemak
  - Mengunyah permen karet
  - Antiemetik sblm, pdwkt, setelah sitostatika

Obat anti kanker yang mempunyai potensi menyebabkan muntah

Potensi lemah (Onset 6-12 jam )	Potensi sedang ( onset 2-12 jam )	Potensi besar ( onset 1-4 jam )
≤ 30% terjadi nausea dan vomiting	30-90% terjadi nausea dan vomiting	≥ 90% terjadi nausea dan vomiting
Fluorouracil Cytarabine Methotrexate Vincristine Vinblastine Bleomycine sulfate Etoposide Cyclophosphamide Tamoxifen	Dactinomycin Doxorubicine HCl Cyclophosphamide Ifosfamide Mitomycine Carboplatine	Cisplatin Dacarbazine Mechlorethamine

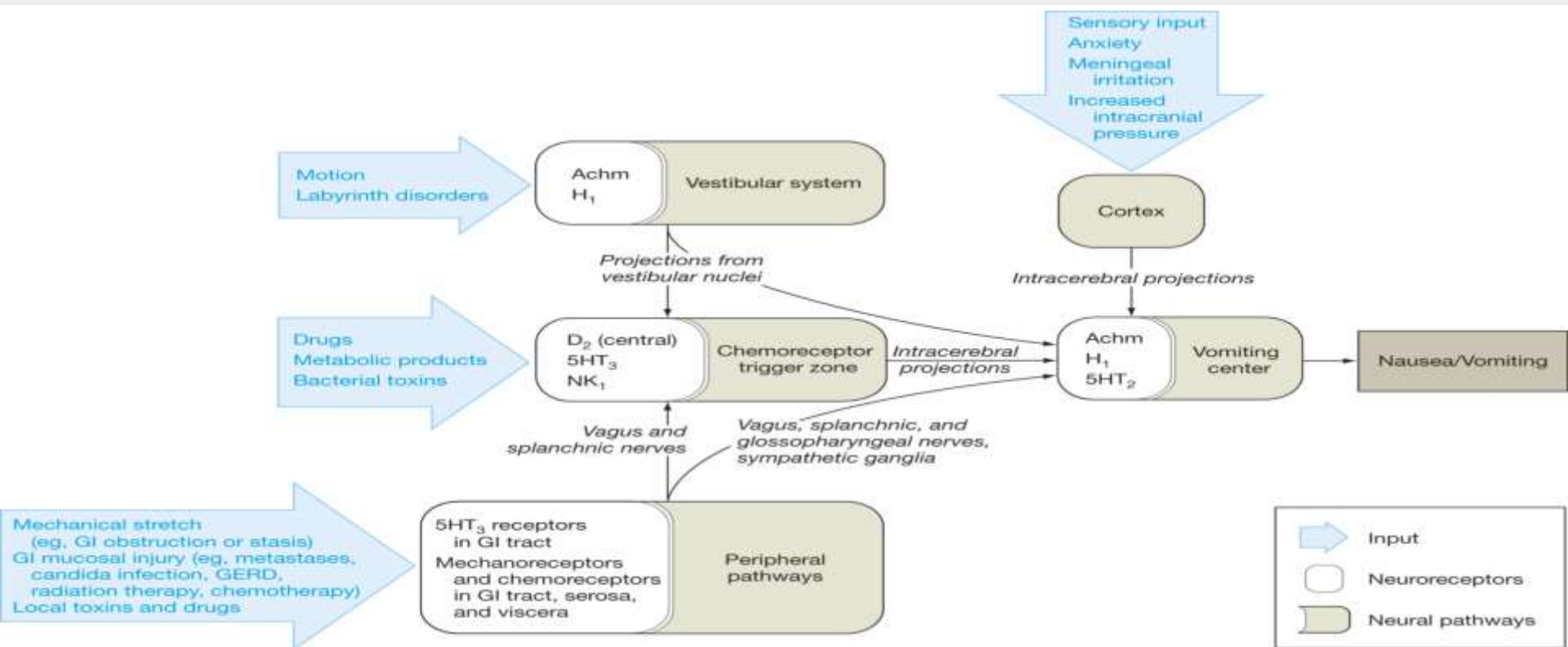
# Vomiting Reflex in RINV



**radiation-induced nausea and vomiting (RINV)**

From: **Management of Intractable Nausea and Vomiting in Patients at the End of Life: “I Was Feeling Nauseous All of the Time . . . Nothing Was Working”**

JAMA. 2007;298(10):1196-1207. doi:10.1001/jama.298.10.1196



**Figure Legend:**

Achm indicates muscarinic acetylcholine receptor; D2, dopamine type 2 receptor; GERD, gastroesophageal reflux; GI, gastrointestinal; H1, histamine type 1 receptor; NK1, neurokinin type 1 receptor; 5HT2, 5-hydroxytryptamine type 2 receptor; and 5HT3, 5-hydroxytryptamine type 3 receptor.

# Diare

- Angka kejadian  $> 50\%$
- Cara mengatasi :
  - ▣ Makanan TKTP, rendah serat
  - ▣ Hindari : makan mengiritasi mukosa, bersuhu ekstrim, susu/es krim
  - ▣ Makanan tinggi kalium, elektrolit (juice apel, anggur)
  - ▣ Antidiare : opium. Stop stl 12j bebas diare

# Konstipasi

- Minum air hangat sblm BAB
- Relaksasi sblm BAB
- minum 3L air
- Makan serat 100g (buah, juice)

## Reaksi pada Sel Darah

a. Anemia

b. Lekopenia

c. Trombositopenia

Kadar trombosit	Aplikasi
150.000 – 350.000 / $\mu$ L	Kadar normal
100.000 – 150.000	Kadar mulai menurun, kemoterapi masih boleh diberikan dengan pengawasan
50.000 – 100.000	Dosis kemoterapi diturunkan atau ditunda
20.000 – 50.000	Potensial terjadi perdarahan, perlu pengawasan ketat dan periksa ulang.
< 20.000	Potensi perdarahan semakin tinggi, perlu transfusi trombosit.

## **Reaksi pada kulit & jaringan**

- a. Reaksi pada Kulit : hipersensitivitas (urtikaria, eritema multiformis, folikulitis) , acral eritema, hiperpigmentasi, teleangiektasis, ulserasi, hiperkeratosis
- b. Alopesia

### Bahan kemoterapi yang mempunyai potensi menyebabkan alopecia

Great degree of hair loss	Minimal degree of hair loss
Bleomycine sulfate	Fluorouracil
Busulfan	Hydroxyurea
Carboplatin	Paclitaxel
Cisplatin	Megestrol acetate
Cyclophosphamide	Carmustine
Dacarbazine	
Dactinomycine	
Daunorubicine	
Doxorubicine HCl	
Etoposide	
Idarubicine	
Ifosfamide	
Methothrexate	
Mytomicine	
Vinblastine	
Vincristine	
Vindesine sulfate	



**TABLE 35–2. Emetogenicity of Chemotherapeutic Agents***Level 1 (less than 10% frequency)*

Androgens  
Bleomycin  
Busulfan (oral <4 mg/kg per day)  
Capecitabine (oral)  
Chlorambucil (oral)  
Cladribine  
Corticosteroids  
Doxorubicin (liposomal)  
Fludarabine  
Hydroxyurea  
Interferon  
Melphalan (oral)  
Mercaptopurine  
Methotrexate ( $\leq 50$  mg/m<sup>2</sup>)  
Thioguanine (oral)  
Tretinoin  
Vinblastine  
Vincristine  
Vinorelbine

*Level 2 (10%–30% frequency)*

Asparaginase  
Cytarabine (<1 g/m<sup>2</sup>)  
Docetaxel  
Doxorubicin HCl (<20 mg/m<sup>2</sup>)  
Etoposide  
Fluorouracil (<1 g/m<sup>2</sup>)  
Gemcitabine  
Methotrexate (>50 mg/m<sup>2</sup>; <250 mg/m<sup>2</sup>)  
Mitomycin  
Paclitaxel  
Teniposide  
Thiotepa  
Topotecan

*Level 3 (30%–60% frequency)*

Aldesleukin  
Cyclophosphamide (IV,  $\leq 750$  mg/m<sup>2</sup>)  
Dactinomycin ( $\leq 1.5$  mg/m<sup>2</sup>)  
Doxorubicin HCl (20–60 mg/m<sup>2</sup>)  
Epirubicin HCl ( $\leq 90$  mg/m<sup>2</sup>)  
Idarubicin  
Ifosfamide  
Methotrexate (250–1000 mg/m<sup>2</sup>)  
Mitoxantrone ( $\leq 15$  mg/m<sup>2</sup>)

*Level 4 (60%–90% frequency)*

Carboplatin  
Carmustine (<250 mg/m<sup>2</sup>)  
Cisplatin (<50 mg/m<sup>2</sup>)  
Cyclophosphamide (>750 mg/m<sup>2</sup> to  $\leq 1500$  mg/m<sup>2</sup>)  
Cytarabine ( $\geq 1$  g/m<sup>2</sup>)  
Dactinomycin (>1.5 mg/m<sup>2</sup>)  
Doxorubicin HCl (>60 mg/m<sup>2</sup>)  
Irinotecan  
Melphalan (IV)  
Methotrexate (>1 g/m<sup>2</sup>)  
Mitoxantrone (>15 mg/m<sup>2</sup>)  
Oxaliplatin  
Procarbazine (oral)

*Level 5 (>90% frequency)*

Carmustine (>250 mg/m<sup>2</sup>)  
Cisplatin (>50 mg/m<sup>2</sup>)  
Cyclophosphamide (>1500 mg/m<sup>2</sup>)  
Dacarbazine ( $\geq 500$  mg/m<sup>2</sup>)  
Lomustine (>60 mg/m<sup>2</sup>)  
Mechlorethamine  
Pentostatin  
Streptozocin



**THANK YOU**