

Antikanker



Kuntarti, SKp., M.Biomed

Kanker

- ❑ Penyakit sel yang ditandai dgn gangguan atau kegagalan mekanisme pengaturan proliferasi dan fungsi homeostasis.
- ❑ Sel normal → tumbuh lambat, terkontrol & *predictable*
- ❑ Sel neoplasma (tumor) & sel malignan (sel kanker) → tumbuh cepat & tidak terkontrol; tdk responsif thd umpan balik pd pengaturan proliferasi sel

Karakteristik sel neoplasma

1. Proliferasi persisten, tdk terkontrol → tidak responsif thd mekanisme umpan balik
2. *Anaplastic/ undifferentiated*: struktur & fungsi tidak jelas.
3. Tumbuh invasif → penetrasi
4. Metastasis → tumor sekunder yang letaknya jauh dari tumor primer, menyebar melalui sistem sirkulasi & limfatik)

Penyebab kanker

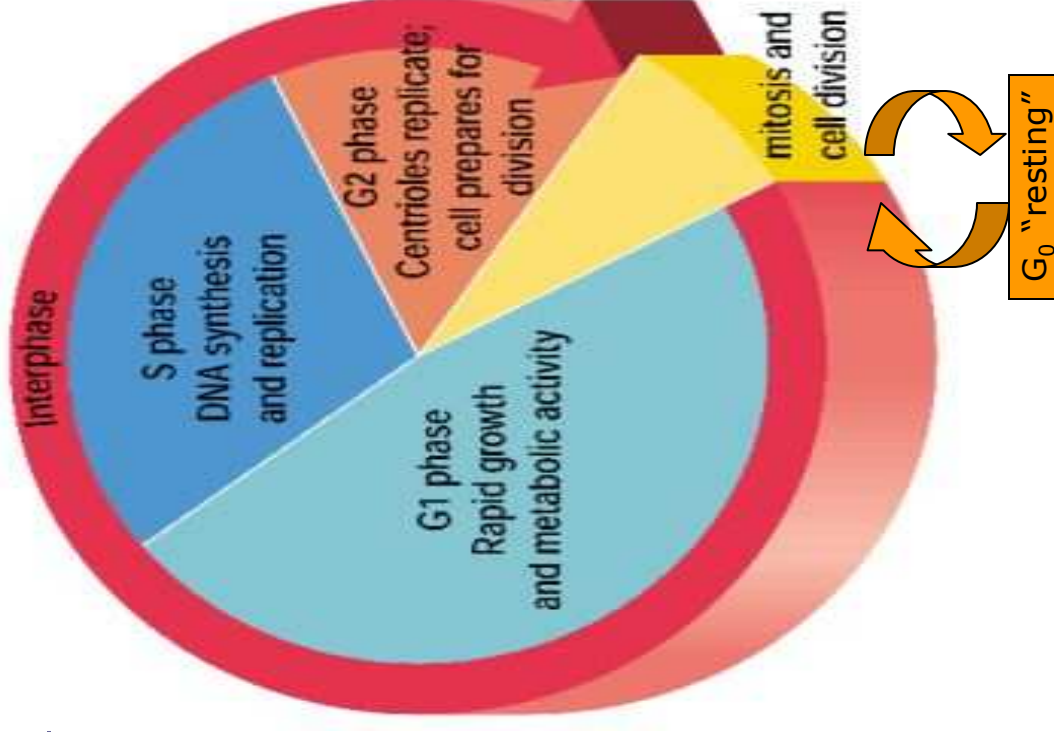
- Perubahan DNA : kombinasi dr aktivasi gen penyebab kanker & inaktivasi gen penekan tumor

Penyebab perubahan DNA

- Karsinogen kimia, virus, radiasi (x-rays, UV, radioisotop)

SIKLUS SEL

- Fase persiapan (interfase)
 - Fase G1*
→ sel aktif mensintesis RNA (transkripsi) & protein (translasi); lamanya 30-40% waktu siklus sel
 - Fase S*
→ sel aktif mensintesis DNA (replikasi) dgn bantuan enzim DNA polimerase; lamanya 30-40% waktu siklus sel
 - Fase G2*
→ persiapan sitoplasma membelah; lamanya 10-20% waktu siklus sel
- Fase pembelahan (*Fase M*)



SIKLUS SEL

Fase G_0 'resting'

- ❑ Sel dalam Fase G_0 yang masih potensial untuk berproliferasi → sel klonogenik/ sel induk (stem cell)
- ❑ Fraksi pertumbuhan (*Growth fraction*)= perbandingan jumlah sel pd fase proliferasi & fase G_0
- ❑ Jaringan yg % sel proliferasi > sel dlm fase G_0 → fase pertumbuhan tinggi
- ❑ Jaringan yg selnya banyak berada dlm fase G_0 → fase pertumbuhan rendah

Oncogenes >< Antioncogenes

Onkogen (*cancer-causing genes*): gen yang mengalami mutasi atau translokasi sehingga menyebabkan kanker
C/ tumor akibat onkogen >>: tumor payudara, colon, paru, & tulang

Antionkogen (*tumor-suppressing genes*): gen yang menekan pertumbuhan kanker

Ketidakseimbangan aktivitas onkogen & antionkogen → TUMOR/ KANKER

Klasifikasi Neoplasma Maligna

- Neoplasma hematologik
 - melibatkan sumsum tulang & jaringan limfoid
 - Fraksi pertumbuhan tinggi
 - Contoh: Leukemia, Limfoma, *Multiple myeloma*
- Neoplasma solid
 - terbentuk atas: massa sel maligna (parenkim), jar.ikat, pemb.darah, & pemb.limf
 - Fraksi pertumbuhan rendah
 - Contoh: karsinoma (pd jar.epitel), sarkoma (pd jar.ikat)

Efek kanker pd Tubuh

Sel kanker mengganggu 'tuan rumah' karena:

- ❑ Desakan akibat pertumbuhan tumor
- ❑ Penghancuran jaringan tempat tumor berkembang atau bermetastasis
- ❑ Gangguan sistemik lain (akibat sekunder dari pertumbuhan sel kanker)

Efek lain: anemia, malnutrisi, nyeri, tendensi perdarahan, tromboembolik, hiperkalsemia, kaheksia, dll

Antineoplasma/ Antikanker

1. Toksik bg sel yang normal (=sitotoksik)
2. Bekerja scr spesifik pada fase ttt dlm siklus sel, spt sintesis DNA atau pembentukan *muscle spindle*
* *cell cycle-specific* (CCS) agent: antimetabolit, alkaloid tumbuhan, & bbrp obat lain spt asparaginase & hidroksiurea.
* *cell cycle-nonspecific* (CCNS) agent: *alkylating agents*, antibiotika, nitrosurea, & bbrp obat lain spt: Cisplatin, Dacarbazin
3. Antineoplasma dpt menginduksi tjdnnya resistensi sel maligna thd obat
4. Sbgn besar antineoplasma bersifat teratogen.
5. Umumnya diberikan per oral atau intravena; sbgn topikal, intraarterim, intratekal, atau instilasi ke rongga tubuh
6. Harus diresepkan oleh dokter yang ahli

Klasifikasi Antineoplasma

1. Alkylating agents
2. Antimetabolit
3. Alkaloid tumbuhan
4. Antibiotika
5. Hormon & penghambat hormon
6. Iodium radioaktif: ^{131}I → Ca tiroid
7. Antikanker lain
8. Immunostimulan

Alkylating agents

- ❑ Meliputi: Mustard Nitrogen & turunannya (busulfan, klorambusil, siklofosamid, melphalan), nitrosurea (carmustine, lomustine, & streptozocin) & zat mengandung platinum (carboplatin & cisplatin)
- ❑ Cara kerja: mengganggu pembelahan sel & struktur DNA sel maligna selama masa pembelahan & istirahat
- ❑ Merupakan antineoplasma spektrum luas
- ❑ Paling efektif untuk neoplasma hematologik, tumor payudara, paru, & ovarium
- ❑ Menyebabkan depresi sumsum tulang
- ❑ Kecuali mustard nitrogen, semua diberikan per oral

Alkylating agents

- **Kelompok obat Nitrosurea:**
 - * dpt menghambat reaksi enzimatis sel kanker
 - * untuk tumor sal.cerna, paru, & otak
 - * sangat larut dlm lemak → dpt ml sawar darah otak
 - * dpt menyebabkan depresi sumsum tulang yg lama → leukopenia & trombositopenia tjd 5-6 mgg setelah pemberian obat

- **Kelompok obat yg mengandung Platinum:**
 - * menghambat sintesis DNA
 - * **Cisplatin**
 - Indikasi: kanker kandung kemih, serviks, esofagus, kepala & leher, paru, prostat, testis, limfoma, multiple myeloma, osteosarcoma
 - * **Efek samping/ toksik: kerusakan ginjal, saraf, & telinga.**
 - * **Carboplatin**
 - Indikasi: kanker endometrium & ovarium;
 - Efek samping/toksik: depresi sumsum tulang

Antimetabolit

- Meliputi: antagonis asam folat (Methotreksat), antagonis purin (Mercaptopurin & Tioguanin), antagonis pirimidin (Fluorourasil & Fluoksuridin), & penghambat DNA polimerase (Cytarabin)
- Cara kerja: menyerupai nutrisi yg dibutuhkan sel untuk reproduksi → membentuk DNA yg abnormal → kematian sel
- Efek toksik: depresi sumsum tulang, kerusakan pd epitel sal.cerna & folikel rambut
- Cara pemberian: oral & parenteral

Alkaloid tumbuhan

- Meliputi: derivat podofilotoksin (Etoposide, Teniposid), derivat vinka (Vinblastin, Vinkristin)
- Cara kerja: menghambat pembelahan sel → Antimitosis
- Etoposide
Indikasi: kanker paru & testis yg tdk berespons thd pembedahan, radiasi & kemoterapi lain
- Teniposide
Indikasi: leukemia limfositik akut pd anak-anak
- Efek samping Etoposide & Teniposide: depresi sumsum tulang, mual, muntah, & neuropati perifer

Alkaloid tumbuhan

- ❑ Vinkristin
Indikasi: leukemia limfoblastik akut, Limfoma Hodgkin & non-Hodgkin, Ca Paru, tumor Wilms, choriocarcinoma
Efek samping : depresi sumsum tulang
- ❑ Vinblastin
Indikasi: leukemia Hodgkin, choriocarcinoma, Ca testis
Efek samping: toksik pd saraf perifer

Antibiotika

- Meliputi: Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Idarubicin, Mytomycin, Pentastin
- Cara kerja: mencegah pembelahan sel & mempengaruhi sintesis DNA/RNA
- Efek samping/ toksik: depresi sumsum tulang, cardiotoxik (Daunorubicin, Doxorubicin, Idarubicin), toksik pd paru (Bleomycin), ekstrasvasasi- iritasi jaringan & nekrosis jaringan pd pemberian i.v.(kec. Bleomycin)

Hormon

- Cara kerja hormon: mengubah lingkungan hormonal yg mendukung pertumbuhan sel kanker
- Hormon reproduksi (estrogen, progestin, androgen) → kanker organ reproduksi: Ca payudara, prostat
- Hormon kortikosteroid adrenal: menekan pembentukan & fungsi limfosit → leukemia akut pd anak, limfoma maligna, komplikasi Ca (metastasis intrakranial & hiperkalsemia)

Penghambat hormon

- ❑ Antiestrogen: tamoxifen (Nolvadex)
→ berkompetisi dg estrogen pd jar. Payudara
- ❑ Penghambat adrenokortikosteroid:
Aminoglutethimide (Cytadren) → 'medical adrenalectomy'
- ❑ Gaserelin (Zoladec) & Leuprolide (Lupron)
→ menghambat sekresi testosteron pd Ca prostat

Antikanker lain

Asparaginase

- ❑ Cara kerja: mengubah as.amino asparagin menjadi as. Aspartat yg dibutuhkan dlm sintesis protein; bekerja selektif pd fase G1
- ❑ Indikasi: leukemia limfositik akut
- ❑ Cara pemberian: IM & IV, tdk dpt melewati sawar darah otak
- ❑ Biasanya dikombinasikan dg prednison & vincristin, atau doxorubicin
- ❑ Efek toksik: defisiensi zat koagulasi, cedera pd hati, pankreas & ginjal, depresi SSP, mual & muntah, rx hipersensitivitas → syok anafilaksis

Antikanker lain

Paclitaxel

- ❑ Cara kerja: merusak *mitotic spindle* pd fase G2 shg menghambat replikasi sel
- ❑ Indikasi: Ca payudara & ovarium metastasis, Ca paru, leher & kepala, adenokarsinoma pd sal.cerna bg atas, & leukemia
- ❑ Cara pemberian: ml iv → infus selama 24 jam, tdk melewati sawar darah otak
- ❑ Efek toksik: depresi sumsum tulang, neuropati perifer, bradikardia, blok jantung derajat 2 & 3, infark miokard, nyeri otot & sendi, alopecia, mual, muntah, diare, dan rx hipersensitivitas (hipotensi, dispnea, angioedema, urtikaria) slm infus → dapat dikurangi dg infus scr lambat & pemberian glukokortikoid (dexametason), antihistamin (difenhramin & simetidin) sebelum pemberian antikanker

Immunostimulan

- *Biologic response modifiers* → obat yg mengubah respons host thd kanker
- Interferon alfa-2a & Interferon alfa-2b
- Scr alami berperan sbg antivirus, antikanker, & immunomodulator. Interferon endogen penglepasannya dipicu oleh infeksi virus & rangsang lain, scr aktif melawan tumor solid, neoplasma hematologik & infeksi virus.
 - Cara kerja sbg antikanker: meningkatkan respons imun host & scr langsung berefek antiproliferasi bg sel kanker (1) memperpanjang fase G0 → mencegah proliferasi; 2) mengubah sel proliferasi mjd bentuk sen non-proliferasi.
 - Indikasi: leukemia, melanoma maligna, Kaposi's sarcoma pd penderita AIDS
 - Efek samping: *flu-like syndrome* (demam, letih, myalgia, sakit kepala, menggigil), anoreksia, diare, nyeri abdomen. Terapi jangka panjang menyebabkan depresi sumsum tulang, disfungsi tiroid, alopecia, cardiotoxik, & neurotoksik.

Immunostimulan

Levamisole (Ergamisole)

- Cara kerja: memperbaiki respons imun yang menurun dgn cara meningkatkan pembentukan antibodi, proliferasi & aktivitas sel T, fungsi neutrofil, monosit & makrofag
- Indikasi: Ca Colon stad III (diberikan bersama fluorourasil)
- Efek samping: mual, muntah, diare, alopecia, ulkus oral & sal.cerna, flu-like symptoms, metallic taste, arthralgia

Immunostimulan

Vaksin BCG

- Indikasi: Ca kandung kemih
- Cara kerja: immunostimulan non-spesifik, instilasi ke kandung kemih menghasilkan respons inflamasi lokal shg meningkatkan regresi lesi tumor di dinding kandung kemih
- Kontra indikasi: pasien immunocompromised (mndpt th/ immunosupressan, infeksi HIV), demam yg tdk diketahui sebabnya, infeksi sal.kemih
- Cara pemberian: intravesically (langsung dimasukkan ke kandung kemih ml kateter uretra
- Efek samping: iritasi kandung kemih → disuria, sering berkemih, incontinenasia urgency, hematuria; malaise, lemah, demam, menggigil

Masalah dlm kesuksesan kemoterapi

1. Antikanker bersifat toksik bg sel normal
→ kurang *selective toxicity*
2. Untuk bisa sembuh, harus 100% sel yang mati
→ sulit dicapai
3. Gagal dalam deteksi dini
4. Neoplasma solid sulit berespons thd antineoplasma → perlu dilakukan operasi & radiasi jg
5. Resistensi sel neoplasma thd obat
6. Heterogenitas sel neoplasma
7. Akses obat thd sel neoplasma terbatas

Strategi untuk Hasil Maksimal dlm Kemoterapi kanker

1. Kemoterapi intermiten
2. Kemoterapi kombinasi
 - * menekan resistensi thd obat
 - * meningkatkan sel neoplasma yg mati
 - * menurunkan cedera pd sel normal
3. Optimalkan jadwal & dosis pemberian
4. Cara pemberian: regional
 - * intraarteri → untuk neoplasma solid yg terlokalisasi. Contoh : ml a. carotis (tumor otak), a. hepatic (pd metastasis ke hati)
 - * intratekal (injeksi ke ruang subarachnoid) → untuk antikanker yg tdk bs menembus sawar darah otak

Efek Toksik utama Antikanker

- ❑ Depresi sumsum tulang: neutropenia, trombositopenia, anemia
- ❑ Cedera sal. Cerna: stomatitis, diare
- ❑ Mual & Muntah
- ❑ Alopecia
- ❑ Toksik thd sistem reproduksi
- ❑ Hiperurisemia
- ❑ Ekstravasasi
- ❑ Toksisitas unik
- ❑ Karsinogenesis

Hal-hal Yang Harus Diperhatikan

Penyimpanan obat & Cara penyiapan pemberian obat

- ❑ harus dilakukan oleh perawat yg telah ditraining khusus, apoteker, & dokter
- ❑ gunakan sarung tangan & gaun ketika menyiapkan obat atau menggerus tablet
- ❑ gunakan kacamata pelindung
- ❑ gunakan masker untuk mencegah obat terhirup
- ❑ staf yang hamil sebaiknya tdk menyiapkan obat sitotoksik
- ❑ jika tumpah, segera lap/ angkat obat yang tumpah & bersihkan seluruh area
- ❑ buang sampahnya pd tempat khusus yg aman

Hal-hal Yang Harus Diperhatikan

Pemberian obat Sitotoksik

- ❑ Cara oral, tdk ada yang khas
- ❑ i.m. atau infus i.v. → hanya boleh diberikan oleh perawat yang terlatih
- ❑ i.v bolus → oleh perawat terlatih atau dokter
- ❑ Intratekal atau intra arteri → hanya boleh oleh dokter
- ❑ Jgn pernah menggunakan V. brachial untuk obat yang menyebabkan ekstrasvasasi, dan berikan minimal dlm waktu 5 menit.
- ❑ Gunakan kanula no.20-22 atau 23 (butterfly) untuk pemberian i.v.

Hal-hal Yang Harus Diperhatikan

Ekstravasasi pd injeksi obat sitotoksik (*vesicant drug*)

- ❑ Obat-obat yg berisiko menyebabkan nekrosis jaringan :
Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin,
Mitomycin, Mustine, Plicamycin, Vinblastin, Vincristin,
Vindesin
- ❑ Bleomycin & Ifosfamid menyebabkan nyeri namun tdk
menyebabkan kerusakan jaringan
- ❑ Penanganan jika terjadi ekstravasasi:
 - * Hentikan infus & buang sebanyak mungkin cairan yang
terekstravasasi.
 - * Lepaskan jarum/ kanula
 - * Berikan kompres es pd area yang terkena, biarkan
tetap dingin slm 24 jam dan berikan hidrokortison 1%
krim 2 x sehari
 - * catat periode & jadwal pemberian dlm catatan pasien
 - * laporkan ke dokter atau ahlinya

Hal-hal Yang Harus Diperhatikan

Muntah oleh Obat Sitotoksik

- ❑ Obat sitotoksik merangsang reseptor 5HT₃ di sal.cerna & batang otak
- ❑ Obat-obat penyebab muntah: Berat → Cisplatin, Cyclophosphamid, Dacarbazine, Daunorubicin, Doxorubicin, Lomustine, Mustine, Plicamycin; Sedang → Cytarabine, Etoposide, Procarbazine, Vinblastine; Ringan → Bleomycin, Busulphan, Chlorambucil, Fluorourasil, Mercaptopurin, Methotrexate, Vincristin
- ❑ Antiemetik: Ondansantron i.v.& deksametason i.v., dilanjutkan dg Domperidon & deksametason per oral
- ❑ Pemberian Diazepam (5mg) 1 jam sebelum datang ke RS