

UNDERLINE
Penerbit



PRINSIP TERAPI KANKER

Dr. Reza Aditya Digambiro, M.Kes., M.Ked(PA)., Sp.PA.

1. Pendahuluan

1.1. Definisi Antikanker

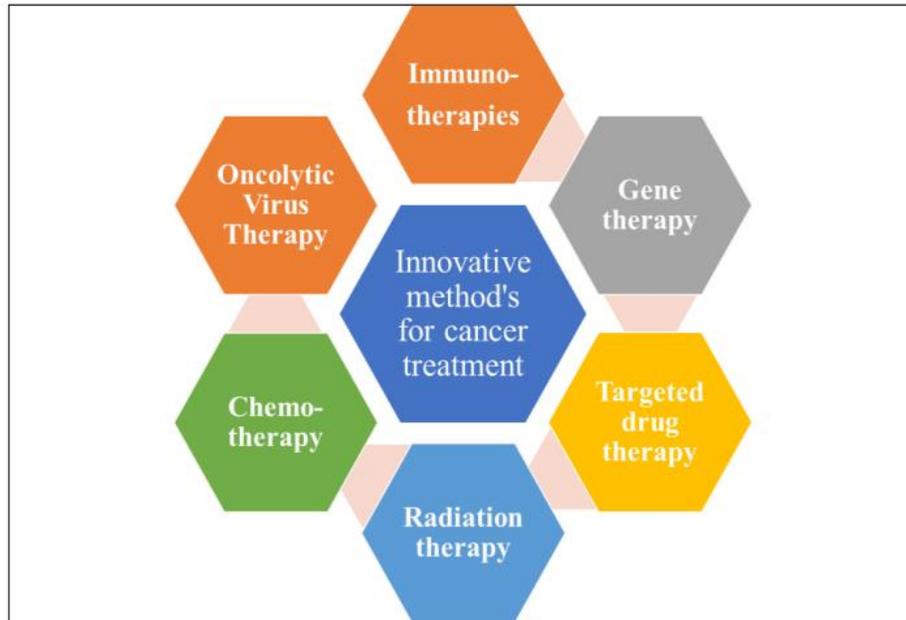
Terapi antikanker adalah bagian penting dari onkologi yang berfokus pada mencegah pertumbuhan dan penyebaran sel kanker. "Antikanker" mengacu pada berbagai macam tindakan medis dan farmakologis yang bertujuan untuk menghilangkan atau mengontrol pertumbuhan kanker dalam tubuh. Kanker adalah kondisi yang ditandai oleh pertumbuhan sel yang tidak terkendali yang dapat menyebar ke jaringan sekitarnya dan organ lain melalui proses yang disebut metastasis. Tujuan terapi antikanker adalah untuk menargetkan dan menghancurkan sel-sel kanker, mengurangi kerusakan pada sel normal, dan mengontrol atau memperlambat perkembangan penyakit (Hunis, 2022).

Dalam beberapa hal, sel-sel kanker berbeda dari sel-sel normal. Sel kanker dapat tumbuh dan membelah tanpa batas, menghindari mekanisme pengendalian pertumbuhan yang biasanya mengatur siklus sel. Selain itu, mereka sering dapat menghindari apoptosis, atau kematian sel terprogram, yang merupakan proses alami tubuh untuk menyingkirkan sel-sel yang rusak atau tidak diperlukan. Angiogenesis, proses pembentukan pembuluh darah baru, dapat dilakukan oleh sel-sel kanker untuk memastikan nutrisi yang cukup untuk pertumbuhannya yang cepat (Ankit Verma et al., 2024; Hunis, 2022).

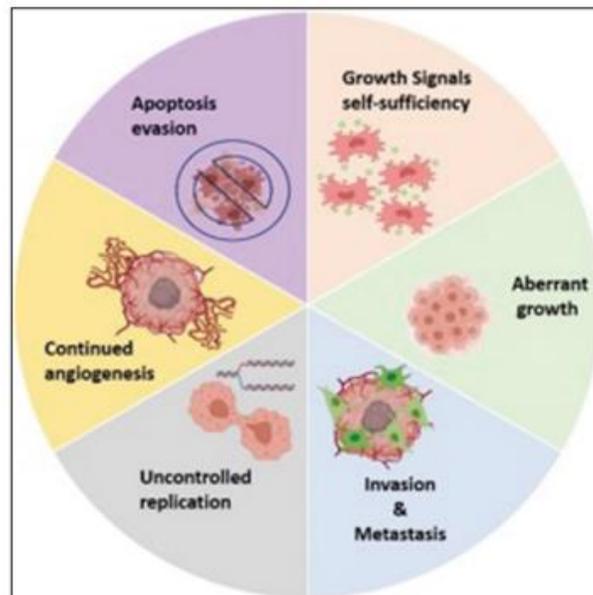
Berbagai metode digunakan dalam terapi antikanker, seperti kemoterapi, terapi target, imunoterapi, terapi hormonal, radioterapi, dan pembedahan. Setiap metode bekerja dengan cara yang unik dan disesuaikan dengan jenis kanker, stadiumnya, dan kondisi kesehatan pasien secara keseluruhan. Misalnya, kemoterapi adalah obat yang bertujuan untuk menghancurkan sel-sel yang membelah dengan cepat, termasuk sel kanker. Namun, karena obat tersebut tidak dapat membedakan antara sel normal yang juga membelah dengan cepat, seperti sel-sel di saluran pencernaan, folikel rambut, dan sumsum tulang, efek samping yang signifikan sering terjadi (Ankit Verma et al., 2024; MEHDI et al., 2023).

Sebaliknya, terapi target bertujuan untuk mengenali dan menyerang molekul tertentu yang berperan dalam perkembangan dan pertumbuhan kanker. Metode ini lebih selektif daripada kemoterapi, sehingga efek sampingnya seringkali lebih ringan dan lebih sedikit. Obat-obatan yang

menghentikan sinyal pertumbuhan sel kanker, menghentikan proses pembelahan sel, atau mencegah pembentukan pembuluh darah baru yang diperlukan untuk pertumbuhan tumor adalah beberapa contoh terapi target(Debela et al., 2021).



Gambar 1. Beberapa metode inovatif dalam terapi kanker (Ankit Verma et al., 2024).



Gambar 2. Kemampuan biologis kanker dalam tubuh manusia (Dhar et al., 2021).

Salah satu pendekatan baru untuk pengobatan kanker adalah imunoterapi, yang bekerja dengan mendorong sistem kekebalan tubuh pasien untuk mengenali dan menghancurkan sel kanker. Metode imunoterapi termasuk penggunaan penghambat checkpoint, vaksin kanker, dan terapi sel T yang dimodifikasi secara genetik. Beberapa jenis kanker yang sebelumnya sulit diobati telah diobati dengan imunoterapi (Rouzbahani et al., 2018).

Jenis kanker yang dipengaruhi oleh hormon, seperti kanker payudara dan kanker prostat, adalah yang paling umum diobati dengan terapi hormonal. Metode ini melibatkan penggunaan obat-obatan yang menghentikan efek hormon tertentu atau mengurangi jumlah hormon yang diproduksi tubuh. Radioterapi, juga dikenal sebagai terapi radiasi, merusak DNA sel kanker melalui penggunaan sinar energi tinggi. Tujuan pembedahan konvensional adalah untuk menghilangkan tumor secara fisik dari tubuh pasien (Ankit Verma et al., 2024).

Semua metode terapi antikanker memiliki keunggulan dan kelemahan, dan penggabungan berbagai teknik seringkali digunakan untuk meningkatkan hasil pengobatan. Jenis dan lokasi kanker, stadium penyakit, dan kondisi kesehatan umum pasien adalah beberapa faktor yang memengaruhi pilihan terapi. Terapi antikanker yang terus berkembang memberikan harapan baru bagi pasien kanker di seluruh dunia berkat kemajuan dalam penelitian dan teknologi medis.

1.2.Mekanisme Kerja

Serangkaian tindakan medis dan farmakologis digunakan untuk menghentikan sel kanker berkembang dan menyebar di tubuh. Setiap terapi bekerja dengan cara tertentu. Tujuan utamanya adalah menghancurkan sel kanker atau menghentikan perkembangannya sambil mengurangi kerusakan pada sel normal. Berbagai mekanisme kerja terapi kanker, seperti kemoterapi, terapi target, imunoterapi, terapi hormonal, radioterapi, dan pembedahan, dijelaskan di sini.

1.2.1. Mekanisme Dasar Kemoterapi

Kemoterapi bekerja dengan obat yang bertujuan untuk menghancurkan sel-sel yang membelah dengan cepat, karakteristik utama sel kanker. Obat-obatan kemoterapi dapat dibagi menjadi beberapa kategori berdasarkan cara mereka bekerja:

Alkilator: Obat-obatan ini menghasilkan ion karbonium reaktif yang mengikat DNA dengan kovalen, menyebabkan kerusakan DNA yang tidak dapat diperbaiki. Akibatnya, sel tidak dapat membelah, yang menyebabkan kematian sel. Contohnya adalah siklofosfamid dan cisplatin (Ha et al., 2020).

Antibiotik antitumor: Obat ini menyebabkan kerusakan langsung pada DNA atau menghambat polimerase RNA, enzim yang diperlukan untuk sintesis RNA. Contohnya adalah doxorubicin dan bleomycin (Smart et al., 2018).

Antimetabolit: Obat-obatan ini memiliki bentuk yang mirip dengan molekul metabolit biasa, seperti purin, pirimidin, dan asam folat, dan mereka mengganggu proses metabolisme seluler yang diperlukan untuk membuat DNA dan RNA. Contohnya adalah metotreksat dan 5-fluorouracil (Al Mousa et al., 2017; O'Byrne et al., 1998).

Alkaloid Tanaman: Ini menghentikan siklus sel pada fase mitosis dengan menghentikan pembentukan mikrotubulus, yang diperlukan untuk pembelahan sel. Contohnya adalah Vincristine dan Paclitaxel (Ibrahim & Al-Shemmary, n.d.; Mortensen et al., n.d.).

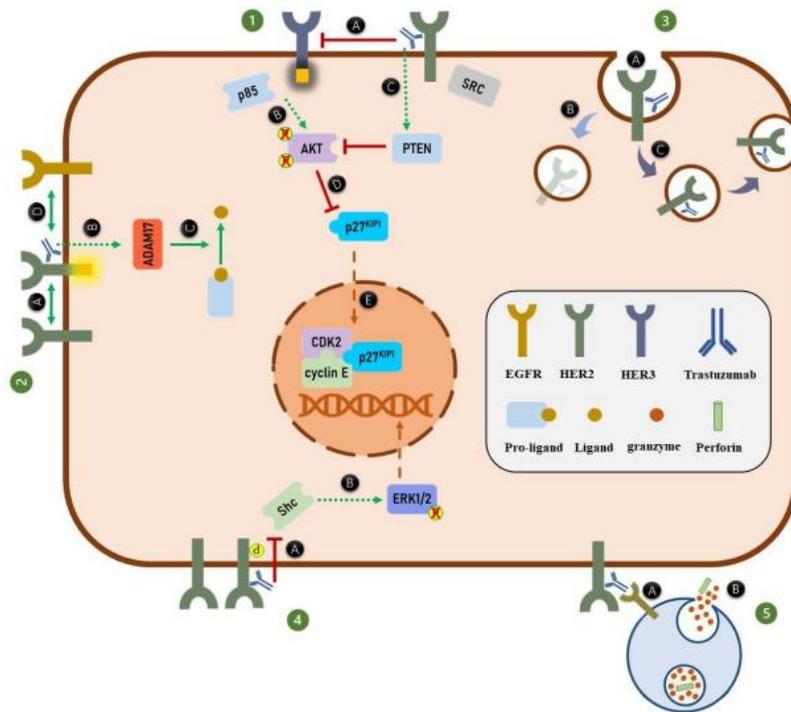
1.2.2. Efek Samping

Kemoterapi sering menyebabkan efek samping yang signifikan karena obat menyerang tidak hanya sel kanker tetapi juga sel normal yang membelah cepat, seperti sel darah, sel saluran pencernaan, dan folikel rambut. Efek samping yang paling umum termasuk mual, muntah, anemia, dan peningkatan risiko infeksi.

1.2.3. Mekanisme Dasar Terapi Target

Terapi target menargetkan molekul tertentu yang berkontribusi pada pertumbuhan dan penyebaran kanker. Molekul-molekul ini termasuk gen atau protein yang diekspresikan secara berlebihan atau bermutasi pada sel kanker.

Inhibitor Tirosin Kinase: Obat ini menghentikan enzim yang bertanggung jawab atas sinyal pertumbuhan sel, yang sering bermutasi atau aktif terlalu banyak pada kanker. Salah satunya adalah imatinib untuk leukemia mieloid kronis (Omran et al., 2024).



Gambar 3. Mekanisme kerja trastuzumab. (1) Pengikatan trastuzumab pada reseptor HER2 menghambat (A) pembentukan heterodimer HER2-HER3 yang independen dari ligan, fosforilasi HER3, dan akhirnya asosiasi p85 dengan reseptor HER3. (B) Penghambatan pembentukan kompleks PI3K menghambat fosforilasi AKT. Selain itu, (C) trastuzumab menghambat fosforilasi AKT melalui aktivasi aktivitas fosfatase PTEN. (D) Penghambatan fosforilasi AKT mengaktifkan protein p27KIP1. (E) p27KIP1 yang teraktivasi masuk ke inti sel dan menghentikan siklus sel melalui penekanan fungsi kompleks CDK2/siklin E. (2) Trastuzumab meningkatkan fosforilasi HER2 dengan (A) menginduksi pembentukan homodimer HER2, (B) meningkatkan ekspresi ADAM17, yang (C) selanjutnya meningkatkan produksi ligan spesifik HER. (D) Peningkatan produksi ligan spesifik HER dari pro-ligan memperkuat pembentukan heterodimer HER2. (3) Pengikatan trastuzumab pada reseptor HER2 (A) menginduksi internalisasi HER2. HER2 yang terinternalisasi dapat (B) terdegradasi atau (C) didaur ulang kembali ke membran sel. (4) Trastuzumab melalui (A) mekanisme yang tidak diketahui memisahkan Shc dari homodimer HER2 yang (B) akhirnya menghambat fosforilasi ERK1/2. (5) Trastuzumab menginduksi proses ADCC. (A) Region Fc dari trastuzumab dikenali oleh Fc γ R dari sel efektor imun seperti sel NK. (B) Pengikatan bagian Fc antibodi pada Fc γ R mengaktifkan jalur sinyal downstream dalam sel efektor imun yang menghasilkan sekresi perforin dan granzim. Granzim dapat menginduksi apoptosis pada sel tumor yang ditargetkan (Maadi et al., 2021).

Antibodi monoklonal adalah protein yang dapat menemukan dan mengikat antigen tertentu pada sel kanker, menandakan bahwa sistem kekebalan akan menghancurkannya atau menghalangi jalur sinyal yang sangat penting untuk kelangsungan hidup sel kanker. Sebagai contoh, Trastuzumab, yang ditunjukkan untuk kanker payudara yang menunjukkan HER2-positif (Maadi et al., 2021).

Inhibitor PARP: Obat-obatan ini menghambat enzim yang terlibat dalam perbaikan DNA, sehingga meningkatkan kerusakan DNA pada sel kanker yang sudah memiliki mekanisme perbaikan DNA yang cacat. Olaparib adalah contoh sel kanker ovarium dengan mutasi BRCA (McNeish & Monk, 2023; Tutt et al., 2021).

Keuntungan

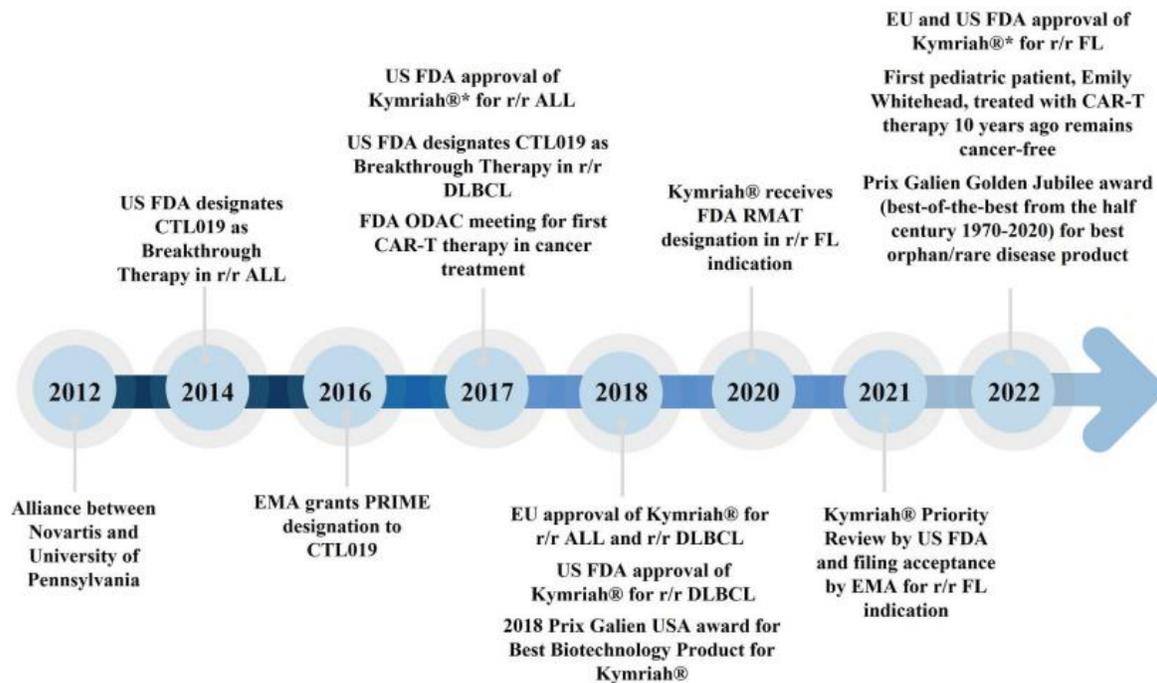
Terapi target biasanya lebih selektif daripada kemoterapi, sehingga efek sampingnya lebih ringan dan kurang parah. Ini juga memungkinkan pengobatan kanker yang lebih efektif dengan profil genetik atau molekuler yang diketahui.

1.2.4. Mekanisme Dasar Imunoterapi

Sistem kekebalan tubuh pasien diaktifkan oleh imunoterapi untuk mengenali dan menghancurkan sel kanker. Imunoterapi memiliki berbagai jenis, masing-masing dengan cara mereka bekerja:

Checkpoint Inhibitors: Obat ini menghentikan protein yang digunakan oleh sel kanker untuk menghindari deteksi sistem kekebalan. Protein seperti PD-1/PD-L1 dan CTLA-4 adalah contoh protein yang digunakan oleh sel kanker untuk menghindari deteksi. Dengan menghentikan protein ini, sel T dapat mengenali dan menyerang sel kanker. Contohnya adalah Pembrolizumab dan Ipilimumab (Boyer et al., 2021; Olson et al., 2021).

Terapi Sel T yang Dimodifikasi Secara Genetik (CAR-T): Di laboratorium, sel T pasien diubah secara genetik untuk mengekspresikan reseptor yang mengenali antigen tertentu pada sel kanker. Sel T yang diubah ini kemudian dikembalikan ke pasien untuk menyerang dan menghancurkan sel kanker. Tisagenlecleucel, misalnya, untuk leukemia limfoblastik akut (Awasthi et al., 2023).



*Kymriah® (INN: tisagenlecleucel, product code CTL019)

Gambar 4. pengembangan klinis tisagenlecleu. ALL, leukemia limfoblastik akut; CAR-T, sel T reseptor antigen chimeric; DLBCL, limfoma sel B besar difus; EMA, Badan Obat Eropa; EU, Uni Eropa; US FDA, Badan Pengawas Obat dan Makanan Amerika Serikat; FL, limfoma folikular; ODAC, Komite Penasihat Obat Onkologis; RMAT, terapi canggih obat regeneratif; r/r, kambuh atau refrakter (Awasthi et al., 2023).

Vaksin Kanker: Ini adalah vaksin yang dimaksudkan untuk mendorong sistem kekebalan tubuh untuk menanggapi antigen tertentu yang diwakili oleh sel kanker. Sipuleucel-T, misalnya, untuk kanker prostat (Heath et al., n.d.).

Keuntungan: Imunoterapi cenderung memiliki profil efek samping yang lebih ringan, seringkali lebih ringan daripada kemoterapi, dan dapat menghasilkan respons jangka panjang dan bahkan remisi pada beberapa pasien.

1.2.5. Mekanisme Dasar Terapi Hormonal

Terapi hormonal digunakan untuk kanker yang pertumbuhannya dipengaruhi oleh hormon, seperti kanker payudara dan kanker prostat. Ini bekerja dengan mengurangi produksi hormon atau menghalangi reseptor hormon.

Antagonis Estrogen: Obat ini menghentikan sel kanker payudara yang memiliki reseptor estrogen positif untuk bertindak seperti estrogen. Ini menghentikan pertumbuhan sel kanker. Contohnya adalah Tamoxifen dan Raloxifen (Anderson et al., 2019).

Antiandrogen: Obat ini menghentikan androgen, yang merupakan hormon pria, dari mempengaruhi sel kanker prostat, yang bergantung pada androgen untuk pertumbuhannya. Contohnya adalah Flutamide dan Bicalutamide (Muramatsu et al., 2019; Yamaguchi et al., 2019; Yokomizo et al., 2016).

Inhibitor Aromatase: Wanita pasca-menopause mengalami penurunan produksi estrogen, yang membantu mengurangi risiko kanker payudara. Contohnya adalah anastrozole dan letrozole (Montasser et al., 2018).

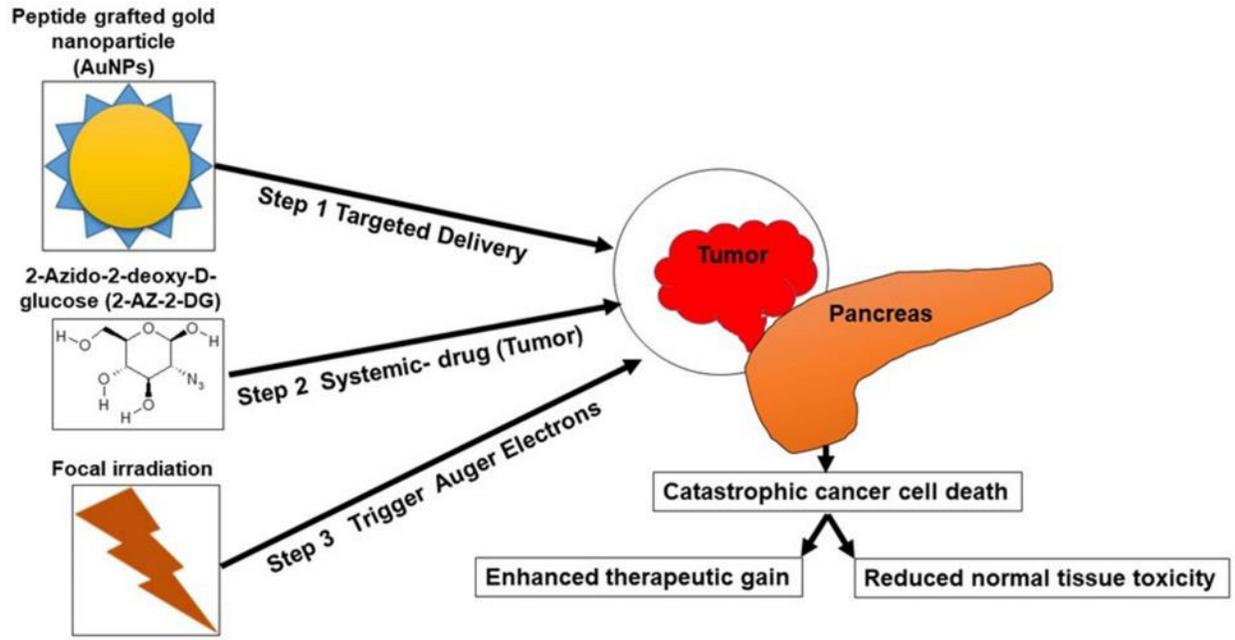
Efek Samping

Terapi hormonal dapat memiliki efek samping yang berbeda-beda tergantung pada jenis obat yang digunakan, tetapi dapat termasuk flushes panas, penurunan libido, osteoporosis, dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular.

1.2.6. Mekanisme Dasar Radioterapi

Radioterapi menggunakan sinar energi tinggi seperti sinar X, gamma, atau proton untuk merusak DNA sel kanker, menyebabkan kematian sel, atau menghentikan pembelahan sel. Beberapa teknik yang digunakan dalam radioterapi termasuk:

Radioterapi Eksternal: Sinar radiasi disuntikkan ke tumor yang berada di luar tubuh. Teknik ini sering digunakan dalam pengobatan kanker yang tidak dapat dioperasi atau sebagai pengobatan tambahan untuk mengurangi kemungkinan kekambuhan setelah operasi (Koka et al., 2022; Singh et al., 2021).

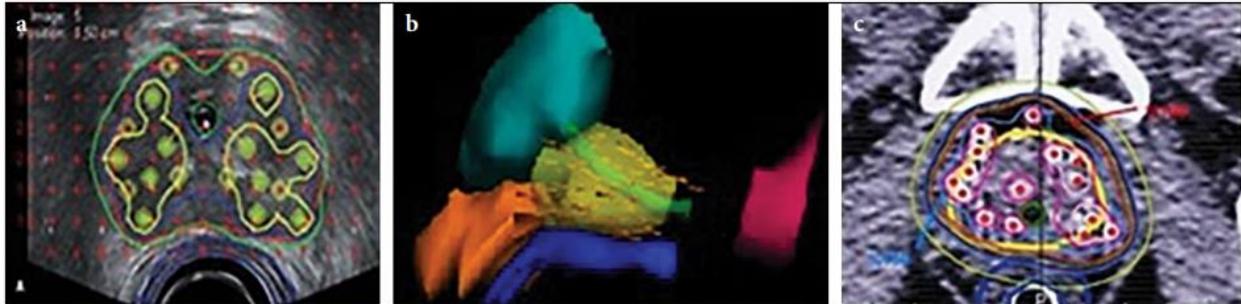


Gambar 5. IRaGAZ (Radiasi pengion + Nanopartikel emas + Azido-2-DG). Catatan: Pendekatan kombinasi tiga tahap nanoteknologi- kemo-radiasi yang inovatif dalam meningkatkan efikasi terapi (Koka et al., 2022).



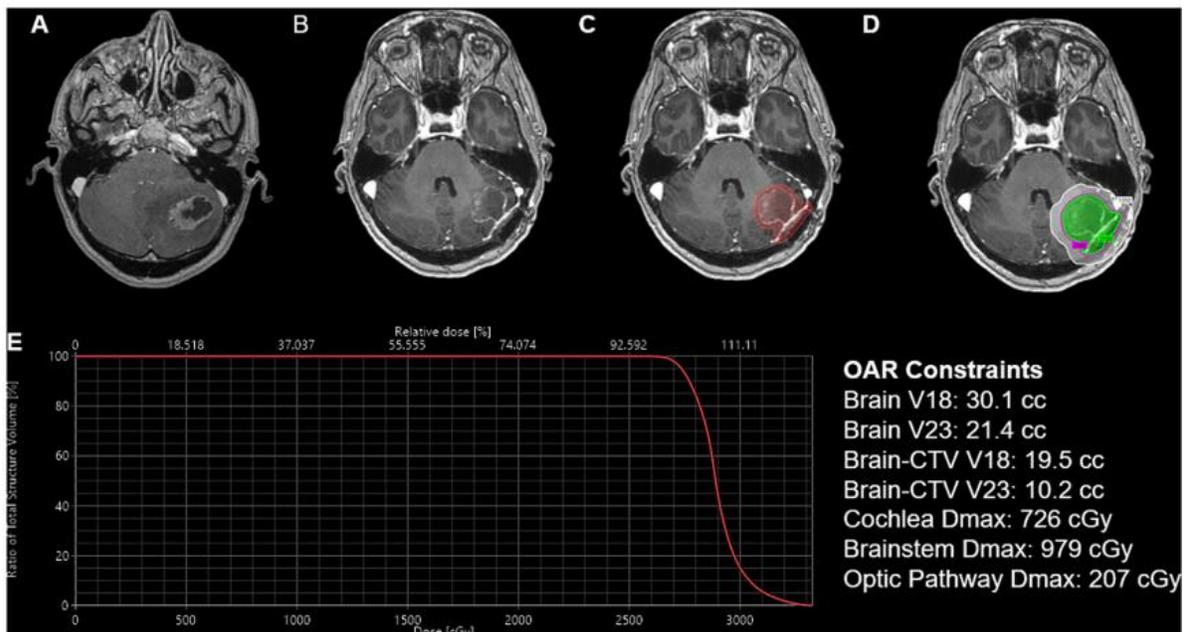
Gambar 6. Akselerator linier klinis “Elekta Synergy” dengan kolimator Multileaf di Institut Ilmu Kedokteran Dr. Ram Manohar Lohia, Lucknow, Uttar Pradesh, India (Singh et al., 2021)

Radioterapi Internal, juga dikenal sebagai brachytherapy, melibatkan sumber radiasi yang ditempatkan langsung di dalam atau dekat tumor. Ini memungkinkan dosis radiasi yang lebih tinggi dengan kerusakan yang minimal pada jaringan sehat di sekitar tumor (Chargari et al., 2019).



Gambar 7. Brachytherapy prostat permanen dengan sumber LDR I-125 (Kemikler, 2019)

Stereotactic Radiosurgery (SRS): Pengobatan tumor kecil di otak atau bagian tubuh lainnya dengan dosis radiasi tinggi yang sangat presisi, seringkali dalam satu atau beberapa sesi (Ladbury et al., 2024).



Gambar 8. Pemindaian dan volume pengobatan untuk pasien A, termasuk (A) pemindaian praoperasi, (B) pemindaian pascaoperasi, (C) volume pengobatan, (D) garis isodosis, dan (E) histogram volume dosis dari PTV (Ladbury et al., 2024).

Efek Samping: Efek samping radioterapi bervariasi tergantung pada lokasi dan dosis radiasi yang diberikan, tetapi dapat mencakup kelelahan, iritasi kulit, kerusakan jaringan sehat di sekitar area radioterapi, dan risiko kanker sekunder.

1.2.7. Mekanisme Dasar Pembedahan

Tujuan utama pembedahan adalah untuk menghilangkan tumor secara fisik dari tubuh pasien. Metode ini sering digunakan untuk kanker yang terlokalisasi, yang tidak menyebar ke bagian lain tubuh. Teknik bedah dapat termasuk:

Reseksi Tumor: Untuk memastikan bahwa semua sel kanker dihilangkan, tumor dan sebagian jaringan sehat di sekitarnya diangkat secara keseluruhan (Chaubal et al., 2024; Fanotto et al., 2023).

Pembedahan Debulking: Pengangkatan sebanyak mungkin massa tumor ketika tidak mungkin untuk mengangkat seluruh tumor. Ini biasanya diikuti dengan pengobatan sisa kanker dengan terapi lain seperti kemoterapi atau radioterapi (Psomiadou et al., 2022).

Pembedahan Paliatif: Dilakukan untuk mengurangi gejala pasien dengan kanker stadium lanjut dan meningkatkan kualitas hidup mereka, meskipun kanker tidak dapat disembuhkan (Louie & Miner, 2022).

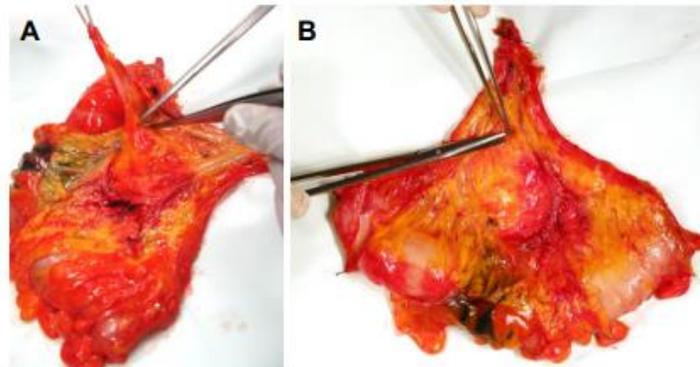
Keuntungan

Pembedahan dapat menawarkan pengobatan kuratif untuk kanker yang terlokalisasi dan terdeteksi dini. Selain itu, pembedahan dapat membantu mengurangi gejala dan memperbaiki fungsi organ yang terkena kanker.

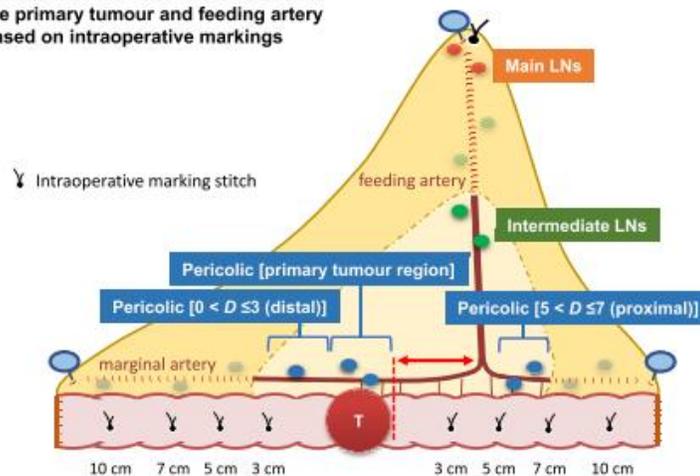
Efek Samping

Risiko pembedahan termasuk infeksi, perdarahan, rasa nyeri, dan waktu pemulihan yang lama. Risiko ini bervariasi tergantung pada jenis dan lokasi pembedahan (Psomiadou et al., 2022).

I Postoperative procedure for identifying the feeding artery and lymph nodes (LNs)



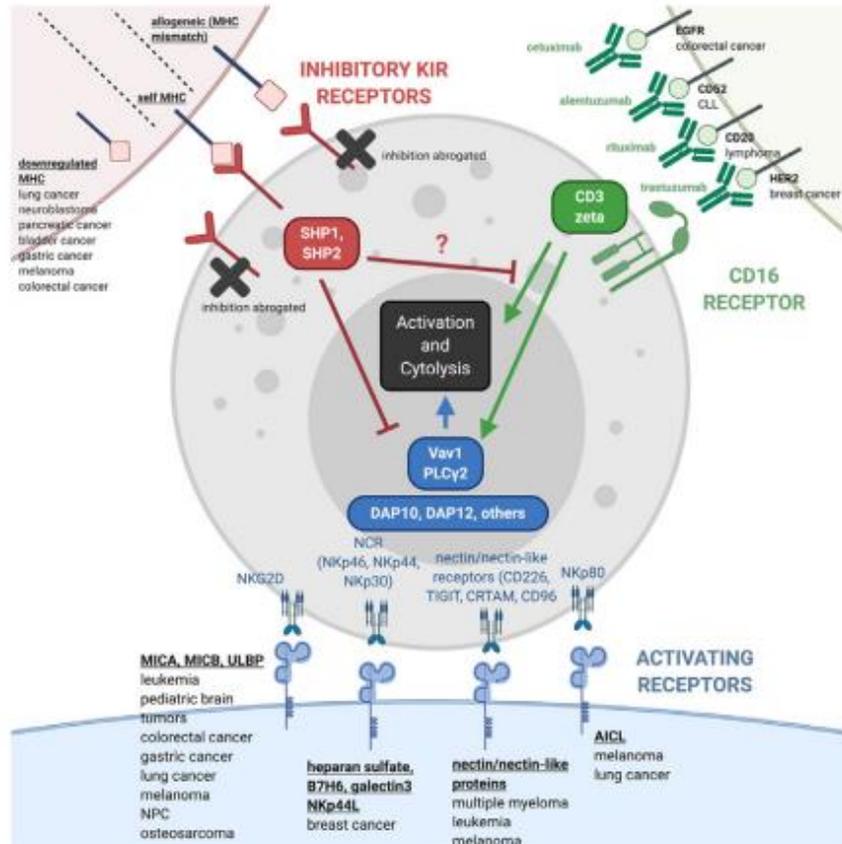
II Schema for the categorisation of LNs and measurement of the distance between the primary tumour and feeding artery based on intraoperative markings



Gambar 9. Identifikasi arteri utama pemberi makan dan kelenjar getah bening, serta kategorisasi mereka dalam spesimen bedah yang direseksi. Spesimen bedah segar yang direseksi dipasang pada papan gabus dalam bentuk kipas, dengan sisa arteri pemberi makan dan kedua sisi ujung usus diregangkan, dan fascia mesokolik dikupas menggunakan gunting bedah (IA). Jaringan lemak mesenterium dihilangkan sedikit demi sedikit dengan gunting untuk mengidentifikasi secara visual arteri pemberi makan/marginal dan kelenjar getah bening (IB). Jarak antara ujung distal arteri pemberi makan utama dan tepi terdekat dari tumor primer (panah berkepala dua) dicatat sesuai dengan jahitan penanda intraoperatif pada usus (II). Kelenjar getah bening diklasifikasikan menjadi kelenjar getah bening perikolis, intermediate, dan utama sesuai dengan Klasifikasi Kanker Kolon dan Rektum Jepang (Gambar Tambahan S4). Kelenjar getah bening perikolis dikumpulkan berdasarkan kelompok, sesuai dengan jahitan serosa intraoperatif yang dibuat pada 3, 5, 7, dan 10 cm dari tumor primer (yaitu, daerah tumor primer, $0 < D \leq 3$ [proksimal/distal], $3 < D \leq 5$ [proksimal/distal], $5 < D \leq 7$ [proksimal/distal], $7 < D \leq 10$ [proksimal/distal] dan $D > 10$ [proksimal/distal] kelompok) dan secara terpisah diserahkan untuk pemeriksaan patologis. Proses di atas dilakukan oleh ahli bedah. D: Jarak dari tepi tumor primer yang lebih dekat (cm) (Ueno et al., 2023).

2. Kemoterapi Konvensional

2.1. Konsep Dasar Kemoterapi



Gambar 10. Kiri atas, dalam merah: Sel NK mengenali target tumor yang kekurangan MHC, karena hal ini mencegah respon penghambatan yang dimediasi oleh KIR. Beberapa tumor menurunkan regulasi MHC sebagai respons terhadap tekanan imun dari sel T. Jalur yang sama tidak diaktifkan dalam pengaturan sel NK alogenik dan hanya terlibat ketika efektor sel NK mengenali MHC sendiri; Bawah, dalam biru: Ligand reseptor pengaktif sel NK diekspresikan oleh banyak keganasan, dan tumor-tumor ini mengikat reseptor pengaktif NK, beberapa di antaranya berasosiasi dengan DAP10 dan DAP12 yang mengandung ITAM untuk memediasi aktivasi sel NK melalui protein seperti Vav1 dan PLC γ 2; Kanan atas, dalam hijau: Sel NK adalah efektor utama ADCC, memediasi lisis tumor dalam kondisi ketika antibodi yang menargetkan target permukaan yang diekspresikan berlebihan digunakan. Berbagai antibodi telah dikembangkan untuk merekrut ADCC melawan sel tumor yang memiliki target seperti Her2, CD20, EGFR, dan/atau CD52. Antibodi-antibodi ini mengikat reseptor CD16, yang pada gilirannya berasosiasi dengan protein yang mengandung ITAM seperti rantai TCR ζ —mengarah pada aktivasi sel NK (Sanchez et al., 2020).

Kemoterapi konvensional adalah salah satu pendekatan utama dalam pengobatan kanker yang menggunakan obat-obatan kimia untuk menghancurkan sel-sel kanker. Konsep dasar kemoterapi berpusat pada penggunaan agen sitotoksik yang menargetkan dan membunuh sel-sel kanker yang membelah cepat, yang merupakan ciri khas sel kanker. Meskipun kemoterapi efektif dalam mengendalikan pertumbuhan kanker, kemoterapi juga dapat mempengaruhi sel-sel normal yang memiliki laju pembelahan tinggi, seperti sel NK (Sanchez et al., 2020; Stenger & Miller, 2024)

2.1.1. Mekanisme Kerja Kemoterapi

Beberapa mekanisme utama kemoterapi:

Kerusakan pada DNA:

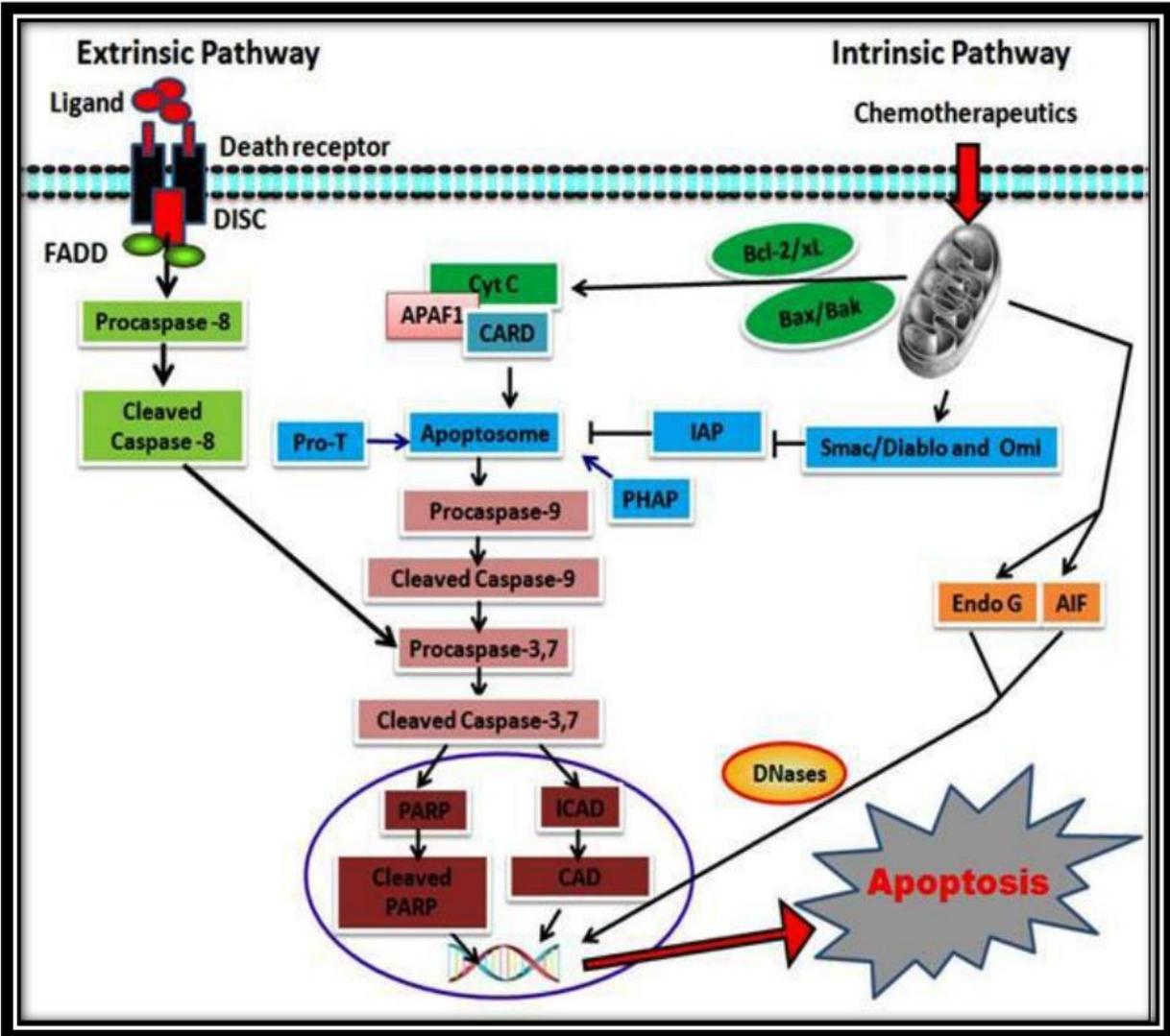
Beberapa kemoterapi menghancurkan DNA sel kanker. Obat-obatan ini merusak struktur DNA sel kanker, menghambat kemampuan sel untuk membelah dan memperbaiki diri. Ketika DNA sel kanker rusak secara signifikan, sel tidak dapat melanjutkan siklus hidupnya dan akhirnya mati (apoptosis) (Amit et al., 2013).

Syarat yang menghambat sintesis DNA dan RNA :

Beberapa obat kemoterapi menghambat sintesis DNA dan RNA, yang penting untuk pembelahan dan fungsi sel. Dengan menghambat enzim atau proses yang terlibat dalam replikasi DNA, obat-obatan ini mencegah sel kanker untuk berkembang biak (Shilkin et al., 2020).

Mengganggu Siklus Sel:

Kemoterapi juga dapat mengganggu siklus sel, yaitu proses yang dilalui sel untuk tumbuh dan membelah. Beberapa obat menargetkan fase tertentu dalam siklus sel, seperti fase S (sintesis DNA) atau fase M (mitosis), sehingga menghambat pembelahan sel kanker (Abdullahi, 2021).



Gambar 11. Jalur Ekstrinsik dan Intrinsik Apoptosis (Amit et al., 2013)

2.1.2. Kategori Obat Kemoterapi

Obat kemoterapi konvensional dikategorikan berdasarkan bagaimana mereka bekerja dan bagaimana mereka disusun. Berikut adalah beberapa kategori penting:

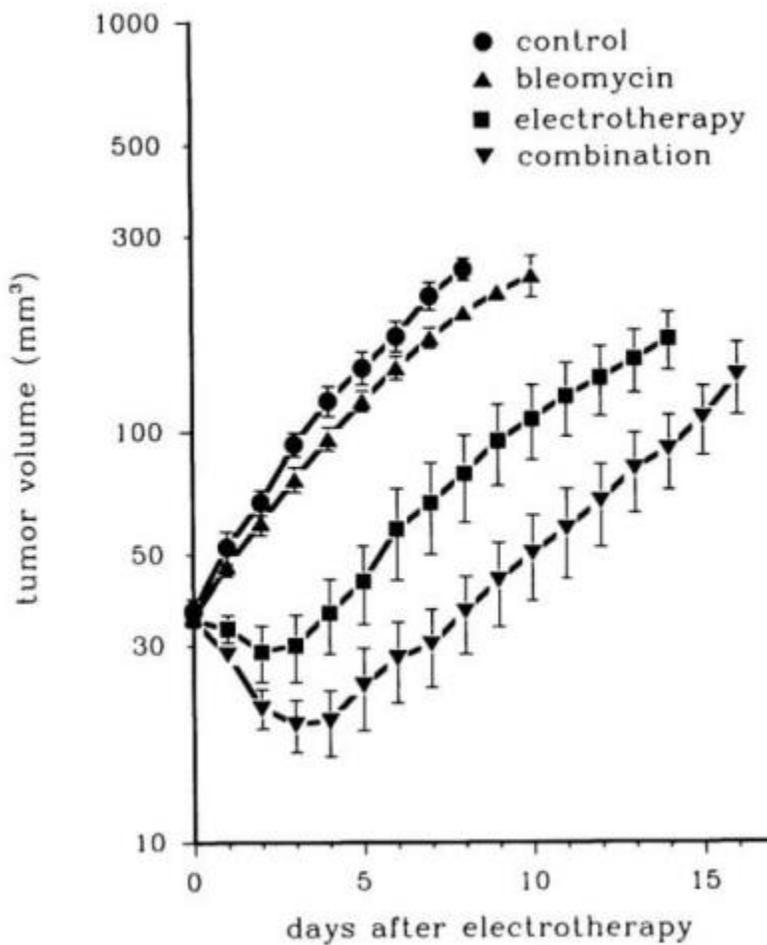
Akselerator:

Salah satu jenis obat kemoterapi tertua yang dikenal sebagai alkilator bekerja dengan menambahkan gugus alkil ke DNA sel kanker. Ini menyebabkan pembentukan ikatan silang pada

DNA, yang mencegah replikasi dan transkripsi DNA. Siklofosamid dan cisplatin adalah beberapa contoh alkylator (Smart et al., 2018).

Antitumor

Mikroorganisme menghasilkan antibiotik antitumor yang bekerja dengan menghambat polimerase RNA atau menyebabkan kerusakan langsung pada DNA. Kemampuan sel kanker untuk menghasilkan protein yang diperlukan untuk pertumbuhan dan pembelahan dihambat oleh obat-obatan ini. Doxorubicin dan Bleomycin adalah beberapa contohnya (Ha et al., 2020; Rahaman Syed & Tazib Rahaman, 2018).



Gambar 12. Kurva pertumbuhan tumor S.A-1 setelah pengobatan dengan Bleomycin atau Elektroterapi (Rahaman Syed & Tazib Rahaman, 2018).

Antibodi

Meskipun mereka mirip dengan molekul yang terlibat dalam metabolisme seluler biasa, seperti purin, pirimidin, atau asam folat, antimetabolit berfungsi untuk menghentikan proses biokimia penting. Antimetabolit mencegah sel kanker membelah dengan menghentikan sintesis DNA dan RNA. Metotreksat dan 5-Fluorouracil adalah contoh obat antimetabolit (Al Mousa et al., 2017).

Alkaloid tanaman

Alkaloid tanaman adalah bahan kimia yang diekstrak dari tumbuhan yang menghentikan mikrotubulus, struktur yang sangat penting untuk pembelahan sel. Obat-obatan ini mencegah sel kanker menyelesaikan mitosis dengan mencegah pembentukan spindle mitotik. Paclitaxel dan Vincristine adalah beberapa contohnya (Ibrahim & Al-Shemmary, n.d.; Mortensen et al., n.d.).

Inhibitor topoisomerase

Inhibitor topoisomerase mengganggu enzim topoisomerase, menyebabkan kerusakan pada DNA dan menghentikan pembelahan sel kanker. Fungsi enzim topoisomerase adalah untuk mengurangi ketegangan DNA selama replikasi. Topotecan dan Etoposide adalah obat-obatan yang termasuk dalam kategori ini (Chouaïd et al., 2020; Gurler, 2023).

2.1.3. Efek Samping Kemoterapi

Kemoterapi mempengaruhi sel normal dan kanker karena menargetkan sel yang membelah cepat. Efek samping yang dapat ditimbulkannya meliputi (Katta et al., 2023a; Yustianto Pribadi et al., 2022):

Kerontokan Rambut, juga disebut alopecia

Kemoterapi sering memengaruhi sel folikel rambut yang aktif, yang menyebabkan rambut rontok.

Serangan muntah dan muntah

Obat kemoterapi dapat mempengaruhi lapisan saluran pencernaan atau merangsang pusat muntah otak, yang dapat menyebabkan muntah dan mual yang parah.

Kelelahan

Anemia atau pengaruh langsung pada metabolisme seluler dapat menyebabkan kelelahan yang sangat parah selama dan setelah kemoterapi.

Menurunnya kekebalan tubuh

Jumlah sel darah putih yang penting untuk sistem kekebalan tubuh dapat menurun karena kemoterapi, yang meningkatkan risiko infeksi.

Anemia dan trombositopenia

Anemia dan risiko perdarahan dapat meningkat jika produksi sel darah merah dan trombosit sumsum tulang menurun.

Kerusakan Mukosa

Selain itu, sel-sel di lapisan mukosa saluran pencernaan dapat rusak dengan cepat, menyebabkan diare, sariawan, dan radang tenggorokan.

2.1.4. Manajemen Efek Samping

Mengelola efek samping kemoterapi adalah bagian penting dari perawatan pasien kanker. Metode yang digunakan termasuk (Katta et al., 2023b, 2023a; Yustianto Pribadi et al., 2022):

Antiemetik: digunakan untuk mengurangi muntah dan mual akibat kemoterapi. Ondansetron dan Metoclopramide adalah obat antiemetik.

Faktor yang Mempengaruhi Perkembangan Hematopoietik

Untuk meningkatkan produksi sel darah putih dan mengurangi risiko infeksi, obat seperti granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) digunakan.

Transplantasi Darah

Mengobati anemia berat dan trombositopenia, meningkatkan kadar hemoglobin dan trombosit.

Makanan Penambah Nutrisi

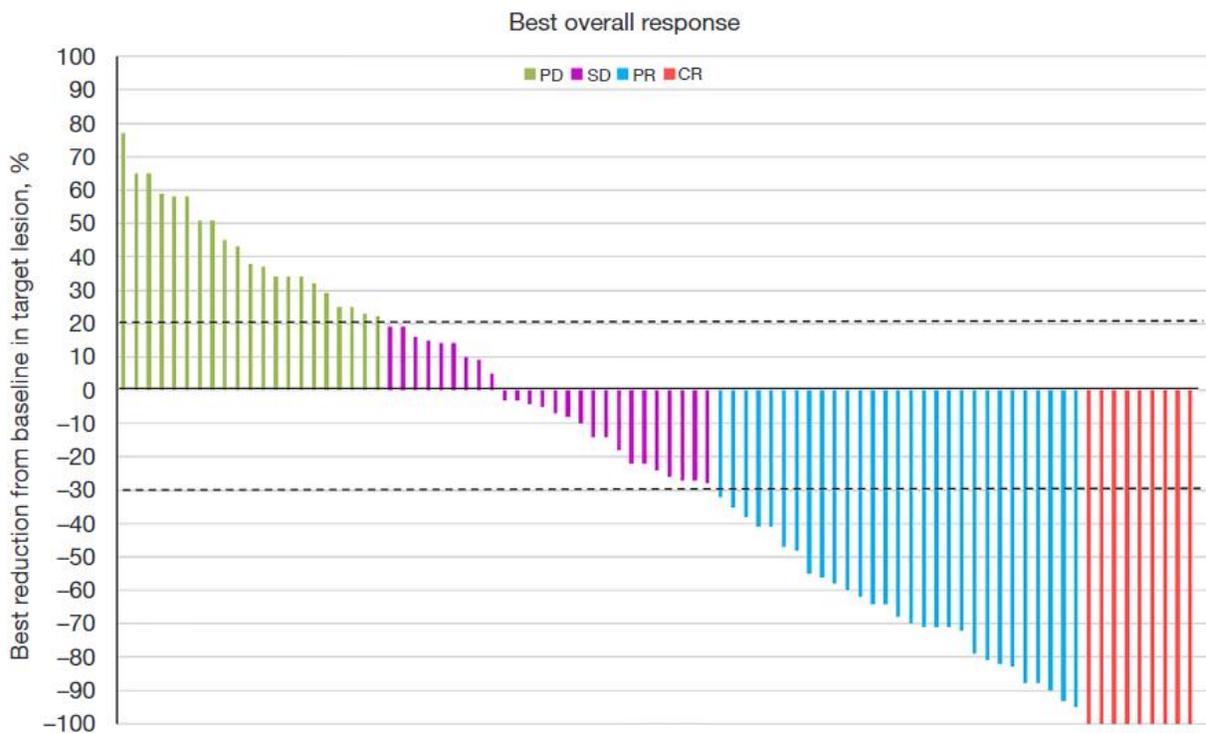
Untuk membantu tubuh pulih dari efek samping kemoterapi, penting untuk mendapatkan nutrisi yang cukup. Dimungkinkan untuk mengurangi kelelahan dan meningkatkan daya tahan tubuh dengan melakukan perubahan diet dan suplemen.

Penanganan Nyeri

Nyeri yang disebabkan oleh efek samping kemoterapi dapat diobati dengan obat penghilang rasa sakit, baik yang ringan seperti parasetamol maupun yang kuat seperti opioid.

2.1.5. Kombinasi Kemoterapi

Kemoterapi sering digunakan bersama dengan pengobatan kanker lainnya, seperti pembedahan dan radioterapi, untuk meningkatkan hasilnya. Metode kombinasi ini dapat mengurangi kemungkinan kekambuhan kanker dan memungkinkan pengobatan yang lebih komprehensif (Ge & Wu, 2024; Lyu et al., 2020; Ma et al., 2022a; Rucińska, 2022).



Gambar 13. Hasil evaluasi efikasi terbaik untuk semua pasien. PD, penyakit progresif; SD, penyakit stabil; PR, respons parsial; CR, respons lengkap (Ma et al., 2022a).



Gambar 14. Foto Serviks pada akhir terapi (Lyu et al., 2020).

Beberapa metode kombinasi termasuk (Ge & Wu, 2024; Ma et al., 2022a; Rucińska, 2022):

Kemoterapi Perawatan

Setelah pembedahan, kemoterapi diberikan untuk membunuh sel kanker yang tersisa dan mengurangi risiko kekambuhan.

Neoadjuvan

Sebelum pembedahan, kemoterapi diberikan untuk mengecilkan ukuran tumor dan membuat pengangkatan tumor lebih mudah.

Jika digunakan bersamaan dengan radioterapi

Kemoterapi dan radioterapi dapat diberikan bersamaan untuk meningkatkan efek radiasi dalam menghancurkan sel kanker. Untuk mengatasi resistensi obat dan meningkatkan efektivitas pengobatan, kemoterapi dapat digunakan bersama terapi target.

2.1.6. Penelitian dan Perkembangan Terkini

Penelitian kanker terus berkembang, menghasilkan kemoterapi baru dan metode pengobatan yang lebih baik. Beberapa topik penelitian yang prospek meliputi :

Menghasilkan Bahan Kemoterapi Baru:

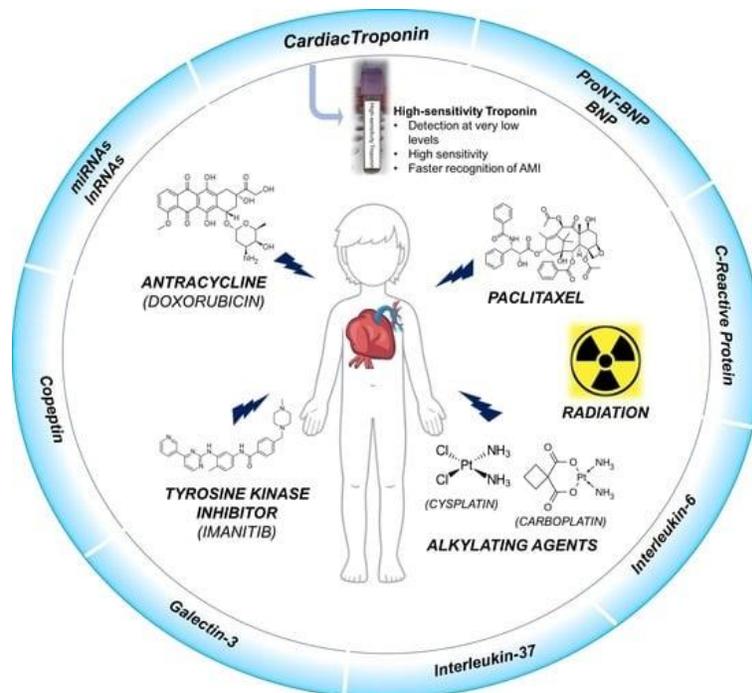
Penelitian terus dilakukan untuk menemukan obat kemoterapi baru yang memiliki mekanisme kerja yang berbeda dan kurang toksisitas (Anand et al., 2023).

Aplikasi Biomarker

Biomarker dapat digunakan untuk memprediksi respons terhadap kemoterapi dan menyesuaikan pengobatan untuk masing-masing pasien (Meo et al., 2023).

Nanoteknologi:

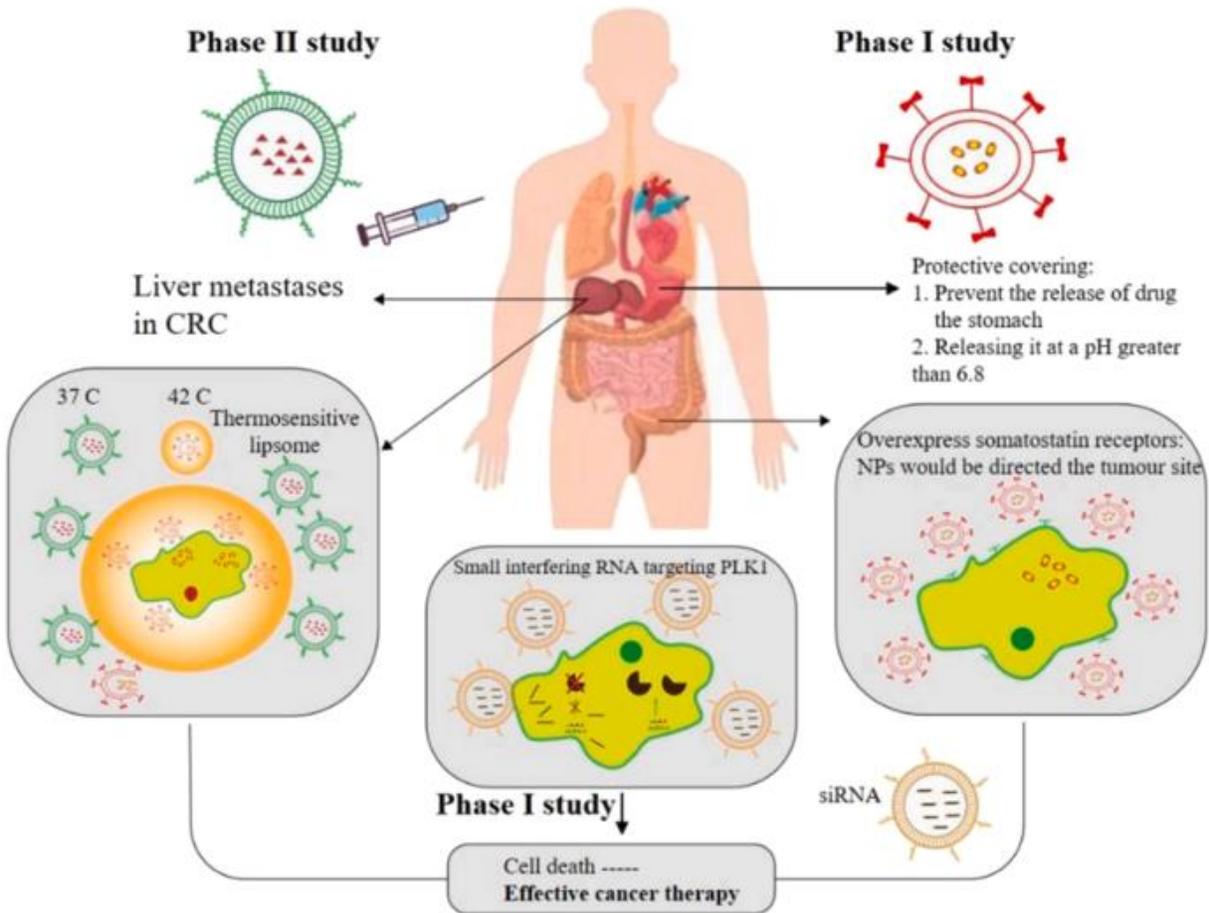
Nanoteknologi dalam kemoterapi memungkinkan pengobatan yang lebih tepat sasaran dan efek samping yang lebih rendah (Ghazal et al., 2024; Zhou et al., 2022).



Gambar 15. Biomarker dalam monitoring kemoterapi pada anak (Meo et al., 2023).

Penggunaan bersama imunoterapi:

beberapa studi juga mencoba menggabungkan kemoterapi dan imunoterapi untuk meningkatkan respons imun terhadap kanker (Dhar et al., 2021).



Gambar 16. Uji klinis yang menggunakan nanopartikel untuk mengobati kanker pankreas yang telah menjadi resisten terhadap pengobatan lain. (a) Thermodox menunjukkan nanopartikel liposomal termosensitif yang halus yang membawa doxorubicin intravena dalam studi fase II terbuka NCT02181075. (b) Cetuximab yang dimuat dalam nanopartikel polimerik yang dilapisi dengan somatostatin diberikan secara oral dalam studi fase I terbuka NCT03774680. (c) LNP dengan siRNA TKM-080301 menargetkan protein PLK1. (Ghazal et al., 2024)

2.2. Obat-obat Kemoterapi

2.2.1. Alkilator

Mekanisme Dasar: Agen alkilator adalah salah satu kelas obat kemoterapi tertua dan paling sering digunakan. Obat-obatan ini bekerja dengan menambahkan gugus alkil ke molekul DNA sel kanker. Gugus alkil ini dapat berikatan dengan basa nitrogen pada DNA, menyebabkan pembentukan ikatan silang (cross-linking) antar basa atau antara dua untai DNA. Ikatan silang ini menghalangi replikasi DNA dan transkripsi RNA, yang esensial untuk pembelahan sel dan sintesis protein (Al Mousa et al., 2017).

Prinsip Biomolekuler: Alkilator menyebabkan kerusakan DNA yang luas, yang tidak dapat diperbaiki oleh mekanisme perbaikan DNA seluler. Gugus alkil biasanya berikatan dengan atom nitrogen pada basa guanin, membentuk ikatan kovalen yang kuat. Akibatnya, struktur heliks DNA terdistorsi, mencegah pemisahan untai DNA selama replikasi. Ini mengaktifkan jalur perbaikan DNA yang gagal, menyebabkan aktivasi p53, dan akhirnya menginduksi apoptosis (Smart et al., 2018).

Contoh Obat Alkilator:

- Siklofosfamid: Obat ini harus diaktifkan oleh enzim hati menjadi bentuk aktifnya, yang kemudian membentuk adduk dengan guanin dalam DNA. Siklofosfamid digunakan untuk mengobati berbagai jenis kanker, termasuk limfoma, leukemia, dan kanker payudara (Ha et al., 2020).
- Cisplatin: Cisplatin membentuk ikatan silang intrastrand yang menyebabkan pembentukan lekukan pada DNA. Hal ini mengganggu fungsi DNA polimerase dan replikasi DNA. Cisplatin digunakan untuk mengobati kanker testis, ovarium, kandung kemih, dan paru-paru (Smart et al., 2018).

Efek Samping: Efek samping utama dari agen alkilator termasuk mielosupresi (penurunan produksi sel darah), kerontokan rambut, mual, muntah, dan risiko kerusakan ginjal (terutama untuk cisplatin). Karena efek samping ini, pemantauan yang ketat dan manajemen efek samping sangat penting selama terapi (Katta et al., 2023b).

2.2.2. Antibiotik

Mekanisme Dasar: Antibiotik antitumor adalah obat yang berasal dari mikroorganisme dan memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel kanker. Obat-obatan ini dapat bekerja melalui beberapa mekanisme, termasuk interkalasi DNA, penghambatan topoisomerase, dan pembentukan radikal bebas (Ha et al., 2020).

Prinsip Biomolekuler: Antibiotik antitumor sering menyebabkan kerusakan langsung pada DNA. Interkalasi DNA adalah proses di mana obat menyisipkan dirinya di antara pasangan basa DNA, menyebabkan distorsi struktur heliks DNA dan menghambat enzim DNA topoisomerase II, yang diperlukan untuk mengurangi ketegangan pada DNA selama replikasi. Penghambatan topoisomerase II menyebabkan pemutusan untai ganda DNA, yang tidak dapat diperbaiki, menginduksi apoptosis (Smart et al., 2018).

Contoh Antibiotik Antitumor:

- Doxorubicin: Doxorubicin interkalasi dengan DNA, menghambat topoisomerase II, dan menghasilkan radikal bebas yang merusak membran sel, protein, dan DNA. Obat ini digunakan untuk mengobati berbagai jenis kanker, termasuk kanker payudara, ovarium, dan limfoma (Smart et al., 2018).
- Bleomycin: Bleomycin mengikat DNA dan menyebabkan pemutusan untai ganda melalui mekanisme pembentukan radikal bebas. Bleomycin digunakan untuk mengobati kanker testis, limfoma Hodgkin, dan karsinoma sel skuamosa (Rahaman Syed & Tazib Rahaman, 2018).

Efek Samping: Efek samping utama dari antibiotik antitumor meliputi mielosupresi, kardiotsitasitas (khusus untuk doxorubicin), pneumonitis (khusus untuk bleomycin), mual, dan muntah. Pemantauan fungsi jantung dan paru-paru sangat penting selama penggunaan obat-obatan ini (Katta et al., 2023b).

2.2.3. Alkaloid

Mekanisme Dasar: Alkaloid tanaman adalah senyawa alami yang diisolasi dari tumbuhan dan memiliki aktivitas antikanker. Obat-obatan ini bekerja dengan menghambat fungsi mikrotubulus,

yang merupakan struktur penting dalam pembelahan sel. Mikrotubulus terdiri dari tubulin, protein yang membentuk spindle mitotik selama mitosis (Mortensen et al., n.d.).

Prinsip Biomolekuler: Alkaloid tanaman dapat bekerja dengan dua cara utama: menghambat polimerisasi mikrotubulus atau menstabilkan mikrotubulus dan mencegah depolimerisasi. Dengan mengganggu fungsi mikrotubulus, alkaloid tanaman menghentikan sel pada fase mitosis, mencegah pembelahan sel, dan menginduksi apoptosis (Mortensen et al., n.d.).

Contoh Alkaloid Tanaman:

- Vincristine: Vincristine mengikat tubulin dan menghambat polimerisasi mikrotubulus, mencegah pembentukan spindle mitotik. Vincristine digunakan untuk mengobati leukemia, limfoma, dan beberapa tumor padat (Mortensen et al., n.d.).
- Paclitaxel: Paclitaxel menstabilkan mikrotubulus dan mencegah depolimerisasi, menyebabkan penumpukan mikrotubulus yang tidak berfungsi dan menghentikan sel pada fase mitosis. Paclitaxel digunakan untuk mengobati kanker payudara, ovarium, dan paru-paru (Mortensen et al., n.d.).

Efek Samping: Efek samping utama dari alkaloid tanaman termasuk neuropati perifer (khusus untuk vincristine), mielosupresi, mual, muntah, dan alopecia. Manajemen efek samping dan pemantauan yang ketat sangat penting selama terapi (Ibrahim & Al-Shemmary, n.d.).

2.2.4. Antimetabolit

Mekanisme Dasar: Antimetabolit adalah obat yang menyerupai molekul metabolit normal dalam sel, seperti purin, pirimidin, atau asam folat. Obat-obatan ini berfungsi sebagai analog palsu yang mengganggu proses biokimia esensial dalam sintesis DNA dan RNA (O'Byrne et al., 1998).

Prinsip Biomolekuler: Antimetabolit menghambat enzim kunci dalam jalur sintesis DNA dan RNA, mengakibatkan penghambatan pembelahan sel. Misalnya, analog pirimidin seperti 5-Fluorouracil (5-FU) menghambat timidilat sintetase, yang mengurangi produksi timidilat yang diperlukan untuk sintesis DNA. Analog purin seperti 6-merkaptopurin menghambat sintesis purin, yang diperlukan untuk sintesis DNA dan RNA (O'Byrne et al., 1998).

Contoh Antimetabolit:

- Metotreksat: Metotreksat menghambat dihidrofolat reduktase, yang mengurangi produksi tetrahidrofolat, kofaktor penting untuk sintesis purin dan pirimidin. Metotreksat digunakan untuk mengobati leukemia, limfoma, dan kanker payudara(O'Byrne et al., 1998).
- 5-Fluorouracil (5-FU): 5-FU menghambat timidilat sintetase, mengurangi produksi timidilat dan menghambat sintesis DNA. 5-FU digunakan untuk mengobati kanker kolorektal, payudara, dan pankreas(O'Byrne et al., 1998).

Efek Samping: Efek samping utama dari antimetabolit termasuk mielosupresi, mukositis, diare, mual, dan muntah. Manajemen efek samping dan pemantauan fungsi darah sangat penting selama terapi(Al Mousa et al., 2017).

2.3.Efek Samping Kemoterapi Konvensional

Kemoterapi konvensional menggunakan agen sitotoksik untuk membunuh sel-sel kanker yang membelah dengan cepat. Namun, karena sifat non-selektif dari agen ini, sel-sel normal yang juga memiliki laju pembelahan tinggi dapat terkena dampaknya, mengakibatkan berbagai efek samping. Berikut adalah penjelasan tentang efek samping utama kemoterapi konvensional beserta patofisiologinya(Yustianto Pribadi et al., 2022).

2.3.1. Mielosupresi

Definisi dan Patofisiologi: Mielosupresi adalah penurunan produksi sel darah di sumsum tulang, yang dapat menyebabkan anemia, neutropenia, dan trombositopenia. Obat kemoterapi menyerang sel-sel progenitor hematopoietik di sumsum tulang yang memiliki laju pembelahan tinggi(Katta et al., 2023a).

- Anemia: Penurunan sel darah merah menyebabkan penurunan kapasitas angkut oksigen darah, yang berujung pada kelelahan, pusing, dan sesak napas.
- Neutropenia: Penurunan neutrofil meningkatkan risiko infeksi, karena neutrofil adalah komponen utama pertahanan tubuh terhadap patogen bakteri dan jamur.
- Trombositopenia: Penurunan trombosit meningkatkan risiko perdarahan dan memar karena trombosit penting untuk pembekuan darah.

Manajemen: Manajemen mielosupresi mencakup penggunaan faktor pertumbuhan hematopoietik seperti G-CSF untuk merangsang produksi neutrofil, transfusi darah untuk mengatasi anemia, dan transfusi trombosit untuk mengatasi trombositopenia.

2.3.2. Kerontokan Rambut (Alopecia)

Definisi dan Patofisiologi: Kerontokan rambut, atau alopecia, adalah efek samping umum dari kemoterapi yang terjadi karena obat-obatan kemoterapi menyerang folikel rambut yang aktif membelah. Folikel rambut adalah salah satu sel yang memiliki laju pembelahan tertinggi di tubuh, sehingga sangat rentan terhadap efek sitotoksik kemoterapi(Katta et al., 2023a).

Manajemen: Kerontokan rambut biasanya bersifat sementara, dan rambut akan tumbuh kembali setelah penghentian kemoterapi. Penggunaan topi pendingin selama kemoterapi dapat mengurangi aliran darah ke kulit kepala, mengurangi kerontokan rambut(Katta et al., 2023a).

2.3.4. Mual dan Muntah

Definisi dan Patofisiologi: Mual dan muntah adalah efek samping yang sering dialami oleh pasien kemoterapi. Patofisiologinya melibatkan stimulasi pusat muntah di medula oblongata oleh obat kemoterapi, serta pelepasan serotonin dari sel enterochromaffin di saluran pencernaan(Katta et al., 2023b).

Manajemen: Manajemen melibatkan penggunaan antiemetik seperti ondansetron (antagonis reseptor serotonin), metoclopramide (antagonis reseptor dopamin), dan aprepitant (antagonis reseptor NK1)(Sanchez et al., 2020).

2.3.5. Mukositis

Definisi dan Patofisiologi: Mukositis adalah peradangan pada lapisan mukosa yang melapisi saluran pencernaan, terutama di mulut dan tenggorokan. Obat kemoterapi menyerang sel-sel mukosa yang cepat membelah, menyebabkan ulserasi, nyeri, dan kesulitan menelan(Yustianto Pribadi et al., 2022).

Manajemen: Manajemen mukositis melibatkan perawatan oral yang baik, obat analgesik untuk mengurangi nyeri, dan penggunaan agen pelindung mukosa seperti sucralfate. Terapi laser tingkat rendah juga dapat membantu mengurangi keparahan mukositis.

2.3.6. Diare

Definisi dan Patofisiologi: Diare terjadi karena kerusakan pada sel-sel epitel yang melapisi usus, yang mengganggu penyerapan air dan nutrisi. Ini dapat menyebabkan dehidrasi dan ketidakseimbangan elektrolit(Yustianto Pribadi et al., 2022).

Manajemen: Manajemen diare melibatkan hidrasi yang adekuat, penggunaan agen anti-diare seperti loperamide, dan diet rendah serat untuk mengurangi gejala(Katta et al., 2023b).

2.3.7. Kardi toksisitas

Definisi dan Patofisiologi: Kardi toksisitas adalah kerusakan pada jantung yang disebabkan oleh obat kemoterapi tertentu seperti doxorubicin. Patofisiologinya melibatkan pembentukan radikal bebas yang merusak membran sel miokard dan mengganggu fungsi mitokondria, menyebabkan miopati dan gagal jantung(Katta et al., 2023b).

Manajemen: Pemantauan fungsi jantung secara rutin selama terapi, penggunaan agen pelindung jantung seperti dexrazoxane, dan pengurangan dosis total doxorubicin dapat membantu mengurangi risiko kardi toksisitas(Katta et al., 2023b).

2.3.8. Nefrotoksisitas

Definisi dan Patofisiologi: Nefrotoksisitas adalah kerusakan pada ginjal yang sering disebabkan oleh obat kemoterapi seperti cisplatin. Obat ini menyebabkan kerusakan pada tubulus ginjal dan menginduksi stres oksidatif, yang dapat menyebabkan gagal ginjal akut(Katta et al., 2023b).

Manajemen: Manajemen melibatkan hidrasi yang adekuat sebelum, selama, dan setelah kemoterapi untuk meningkatkan ekskresi obat, serta penggunaan agen pelindung ginjal seperti amifostine(Katta et al., 2023b).

2.3.9. Neuropati Perifer

Definisi dan Patofisiologi: Neuropati perifer adalah kerusakan pada saraf perifer yang dapat disebabkan oleh obat kemoterapi seperti vincristine dan paclitaxel. Patofisiologinya melibatkan kerusakan pada akson saraf dan hilangnya fungsi neuron sensorik dan motoric (Katta et al., 2023b).

Manajemen: Penghentian atau pengurangan dosis obat kemoterapi yang menyebabkan neuropati, serta penggunaan obat analgesik seperti gabapentin atau pregabalin, dapat membantu mengelola gejala neuropati perifer(Katta et al., 2023b).

3. Kemoterapi Target

3.1. Definisi dan Konsep Dasar

Kemoterapi target, atau terapi target, adalah salah satu pendekatan terbaru dalam pengobatan kanker yang berfokus pada komponen spesifik dari sel kanker yang mendukung pertumbuhan, pembelahan, dan kelangsungan hidupnya. Berbeda dengan kemoterapi konvensional yang bersifat non-selektif dan menyerang semua sel yang membelah cepat, kemoterapi target bekerja dengan lebih selektif, menargetkan molekul atau jalur tertentu yang sangat penting bagi sel kanker tetapi relatif tidak penting bagi sel normal (Anand et al., 2023).

3.1.1. Definisi

Kemoterapi target adalah bentuk terapi kanker yang menggunakan obat-obatan yang dirancang untuk secara khusus mengenali dan mengikat molekul atau protein yang terlibat dalam proses pertumbuhan dan perkembangan kanker. Terapi ini bertujuan untuk menghambat atau menghancurkan sel kanker dengan minimal kerusakan pada sel normal (Anand et al., 2023).

3.1.2. Konsep Dasar

1. Penargetan Molekuler: Kemoterapi target didasarkan pada pemahaman mendalam tentang biologi molekuler kanker. Sel kanker sering kali memiliki mutasi atau perubahan genetik yang menyebabkan ekspresi berlebihan atau aktivasi berlebihan dari protein tertentu yang tidak ditemukan dalam sel normal. Dengan menargetkan protein atau jalur ini, terapi target dapat secara efektif menghambat pertumbuhan sel kanker tanpa mempengaruhi sel sehat (Moy et al., 2021).

2. Jenis-jenis Terapi Target: Ada beberapa jenis utama terapi target yang digunakan dalam pengobatan kanker, termasuk (Das et al., 2023; Moy et al., 2021):

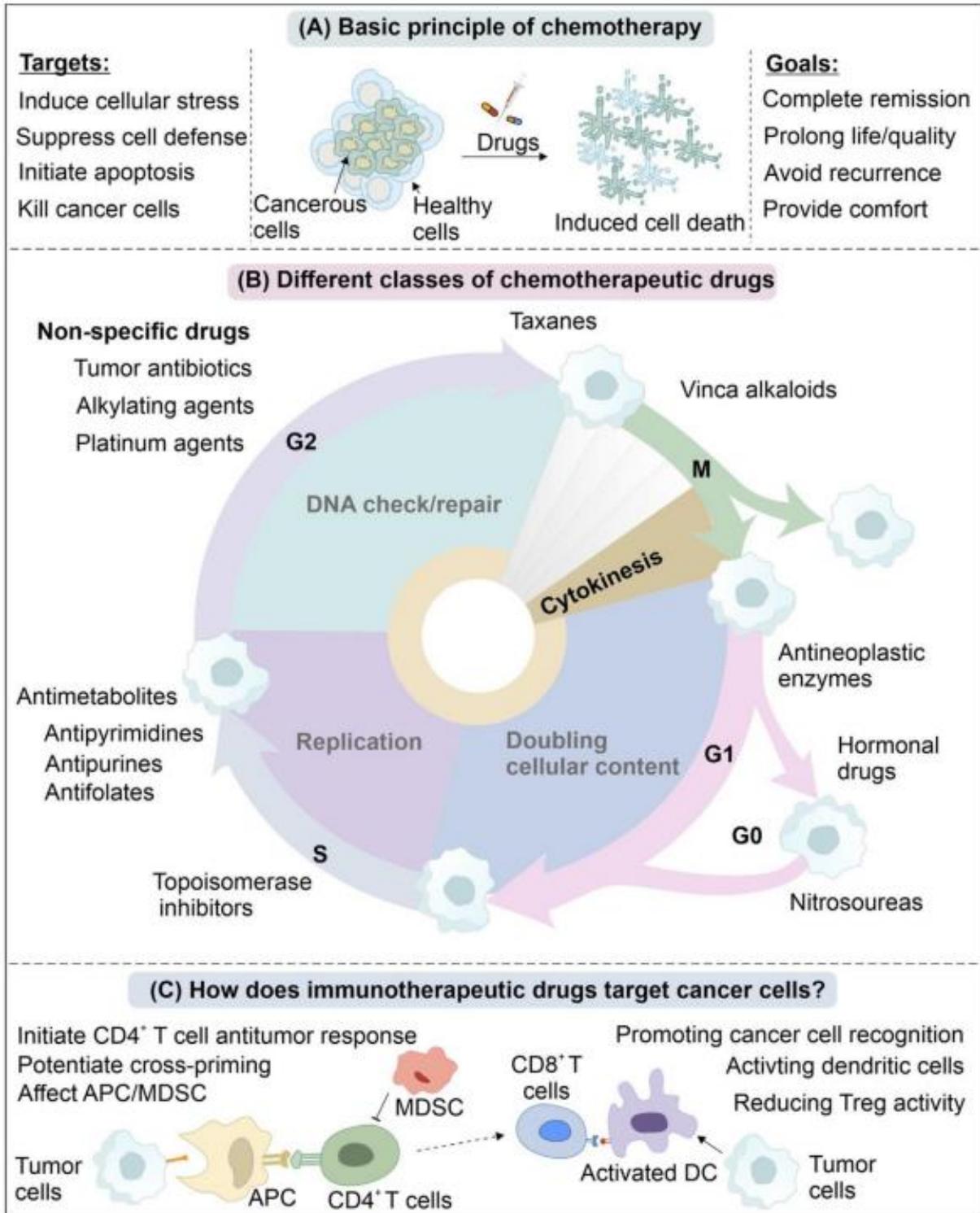
- **Inhibitor Tirosin Kinase:** Obat ini menghambat aktivitas enzim tirosin kinase yang terlibat dalam jalur sinyal yang mengatur pertumbuhan dan pembelahan sel. Mutasi atau

aktivasi berlebihan dari tirosin kinase sering ditemukan pada berbagai jenis kanker. Contoh: Imatinib (untuk leukemia mieloid kronis).

- **Antibodi Monoklonal:** Protein yang dirancang untuk mengenali dan mengikat antigen spesifik pada permukaan sel kanker. Dengan mengikat antigen, antibodi monoklonal dapat memblokir sinyal pertumbuhan, menandai sel kanker untuk dihancurkan oleh sistem kekebalan tubuh, atau mengantarkan zat toksik langsung ke sel kanker. Contoh: Trastuzumab (untuk kanker payudara HER2-positif).
- **Inhibitor Proteasome:** Obat ini menghambat proteasome, kompleks protein yang terlibat dalam degradasi protein yang rusak atau tidak diperlukan. Penghambatan proteasome dapat menyebabkan akumulasi protein yang tidak teratur dalam sel kanker, menyebabkan stres seluler dan kematian sel. Contoh: Bortezomib (untuk multiple myeloma).
- **Inhibitor Angiogenesis:** Obat ini menghambat pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) yang diperlukan oleh tumor untuk mendapatkan suplai nutrisi dan oksigen. Contoh: Bevacizumab (untuk berbagai jenis kanker termasuk kanker kolorektal dan paru-paru).
- **Inhibitor PARP:** Obat ini menghambat enzim PARP yang terlibat dalam perbaikan DNA. Sel kanker yang memiliki defisiensi dalam jalur perbaikan DNA tertentu, seperti yang disebabkan oleh mutasi BRCA, sangat rentan terhadap inhibitor PARP. Contoh: Olaparib (untuk kanker ovarium dengan mutasi BRCA).

3.2. Keuntungan Kemoterapi Target:

- **Selektivitas Tinggi:** Terapi target dirancang untuk secara spesifik mengenali dan mengikat molekul atau jalur yang unik bagi sel kanker, sehingga meminimalkan kerusakan pada sel normal. Hal ini menghasilkan profil efek samping yang lebih baik dibandingkan dengan kemoterapi konvensional.
- **Efektivitas pada Kanker yang Spesifik:** Karena terapi target didasarkan pada perubahan genetik atau molekuler spesifik yang ada pada jenis kanker tertentu, obat ini dapat sangat efektif pada pasien dengan profil molekuler yang sesuai.
- **Kombinasi dengan Terapi Lain:** Terapi target sering digunakan dalam kombinasi dengan kemoterapi konvensional, radioterapi, atau imunoterapi untuk meningkatkan efektivitas pengobatan dan mengurangi risiko resistensi obat.



Gambar 17. Diagram skematik menunjukkan prinsip dasar kemoterapi (A), berbagai kelas agen/obat kemoterapi (B), dan mekanisme imunoterapi dalam menargetkan sel kanker (C) (Anand et al., 2023).

3.2.3. Tantangan dan Batasan:

- **Resistensi Obat:** Seperti halnya kemoterapi konvensional, sel kanker dapat mengembangkan resistensi terhadap terapi target. Mutasi baru atau mekanisme adaptif dapat memungkinkan sel kanker untuk menghindari efek obat.
- **Keterbatasan Biomarker:** Tidak semua pasien dengan jenis kanker yang sama memiliki profil molekuler yang sesuai untuk terapi target tertentu. Identifikasi biomarker yang dapat memprediksi respons terhadap terapi masih menjadi tantangan.
- **Efek Samping:** Meskipun lebih selektif, terapi target tetap dapat menyebabkan efek samping. Beberapa efek samping termasuk reaksi infus (pada antibodi monoklonal), hipertensi (pada inhibitor angiogenesis), dan toksisitas kulit atau gastrointestinal.

3.2.5. Contoh Kasus:

- **Leukemia Mieloid Kronis (CML):** Imatinib adalah inhibitor tirosin kinase yang menargetkan protein BCR-ABL yang dihasilkan oleh translokasi kromosom spesifik pada CML. Penggunaan imatinib telah mengubah CML dari penyakit yang fatal menjadi kondisi yang dapat dikelola dengan baik (Omran et al., 2024).
- **Kanker Payudara HER2-positif:** Trastuzumab adalah antibodi monoklonal yang menargetkan protein HER2, yang diekspresikan secara berlebihan pada beberapa kanker payudara. Trastuzumab telah terbukti sangat efektif dalam meningkatkan kelangsungan hidup pasien dengan kanker payudara HER2-positif (Maadi et al., 2021).
- **Kanker Ovarium dengan Mutasi BRCA:** Olaparib adalah inhibitor PARP yang digunakan pada pasien dengan kanker ovarium yang memiliki mutasi BRCA. Dengan menghambat PARP, olaparib menginduksi kematian sel pada kanker yang sudah mengalami defisiensi dalam perbaikan DNA (Tutt et al., 2021).

3.2.Mekanisme Kerja Kemoterapi Target

Kemoterapi target adalah pendekatan terapi kanker yang dirancang untuk mengenali dan menghambat molekul spesifik atau jalur seluler yang penting untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel kanker. Berbeda dengan kemoterapi konvensional yang bersifat non-selektif, kemoterapi target bertujuan untuk meminimalkan kerusakan pada sel normal dengan fokus pada komponen biomolekuler yang khas dari sel kanker. Mekanisme kerja kemoterapi target dapat dibedah hingga ke tingkat patofisiologi dan molekuler untuk memahami bagaimana obat-obatan ini efektif melawan kanker (Anand et al., 2023; Das et al., 2023; Ge & Wu, 2024; Yamaguchi et al., 2019).

3.2.1. Mekanisme Kerja Berdasarkan Jenis Terapi Target

1. Inhibitor Tirosin Kinase (TKIs)

Patofisiologi: Tirosin kinase adalah enzim yang mengkatalisis transfer gugus fosfat dari ATP ke residu tirosin pada protein target, mengaktifkan jalur sinyal yang mengatur proliferasi, diferensiasi, dan kelangsungan hidup sel. Pada banyak jenis kanker, tirosin kinase sering mengalami mutasi atau overekspresi, yang menyebabkan aktivasi jalur sinyal yang tidak terkendali.

Mekanisme Molekuler: TKIs menghambat aktivitas tirosin kinase dengan berikatan langsung pada situs ATP di enzim tersebut, mencegah fosforilasi substratnya. Ini menghalangi transduksi sinyal yang diperlukan untuk pertumbuhan dan pembelahan sel kanker.

Contoh:

- **Imatinib:** Menargetkan BCR-ABL, tirosin kinase yang dihasilkan oleh translokasi kromosom pada leukemia mieloid kronis (CML). Dengan menghambat BCR-ABL, imatinib menghentikan proliferasi sel leukemia (Omran et al., 2024).
- **Erlotinib:** Menargetkan EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) yang sering mengalami mutasi pada kanker paru-paru. Dengan menghambat EGFR, erlotinib mengurangi proliferasi sel kanker (Moy et al., 2021).

2. Antibodi Monoklonal

Patofisiologi: Antibodi monoklonal dirancang untuk mengenali dan mengikat antigen spesifik pada permukaan sel kanker, yang sering kali merupakan protein yang diekspresikan secara berlebihan atau mengalami mutasi. Pengikatan ini dapat memblokir sinyal pertumbuhan, merekrut sistem kekebalan untuk menghancurkan sel kanker, atau mengantarkan toksin langsung ke sel kanker.

Mekanisme Molekuler:

- **Blokade Reseptor:** Antibodi mengikat reseptor pada permukaan sel kanker, mencegah ligan alami mengaktifkan jalur sinyal. Misalnya, trastuzumab mengikat HER2 pada kanker payudara HER2-positif, menghambat proliferasi sel kanker (Maadi et al., 2021).
- **Citotoksitas Tergantung Antibodi (ADCC):** Antibodi merekrut sel efektor kekebalan seperti sel NK (Natural Killer) untuk menghancurkan sel kanker melalui pengenalan fragmen Fc dari antibodi yang terikat pada antigen (Sanchez et al., 2020).
- **Pengantaran Toksin:** Antibodi dapat dikonjugasikan dengan zat radioaktif atau toksin untuk mengantarkan muatan mematikan langsung ke sel kanker. Contoh: Brentuximab vedotin mengantarkan agen sitotoksik ke sel limfoma (Stenger & Miller, 2024).

3. Inhibitor Proteasome

Patofisiologi: Proteasome adalah kompleks protein yang berfungsi untuk memecah protein yang rusak atau tidak diperlukan dalam sel. Inhibisi proteasome menyebabkan akumulasi protein yang rusak, menghasilkan stres seluler dan kematian sel (Cantadori et al., 2022; Hoff et al., 2024).

Mekanisme Molekuler: Inhibitor proteasome seperti bortezomib mengikat subunit katalitik dari proteasome, mencegah degradasi protein ubiquitinilasi. Akumulasi protein yang tidak terdegradasi menyebabkan disfungsi seluler dan apoptosis (Cantadori et al., 2022).

Contoh:

- Bortezomib: Digunakan untuk mengobati multiple myeloma dan limfoma mantel. Bortezomib menyebabkan akumulasi protein misfolded, menginduksi stres retikulum endoplasma dan apoptosis sel kanker (Cantadori et al., 2022).

4. Inhibitor Angiogenesis

Patofisiologi: Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru yang diperlukan oleh tumor untuk mendapatkan suplai nutrisi dan oksigen. Tumor menginduksi angiogenesis melalui sekresi faktor pertumbuhan angiogenik seperti VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor).

Mekanisme Molekuler: Inhibitor angiogenesis bekerja dengan menghambat faktor pertumbuhan angiogenik atau reseptornya. Bevacizumab, misalnya, adalah antibodi monoklonal yang mengikat VEGF, mencegahnya berinteraksi dengan reseptor VEGFR pada sel endotel, sehingga menghambat pembentukan pembuluh darah baru.

Contoh:

- Bevacizumab: Menargetkan VEGF, menghambat angiogenesis pada berbagai jenis kanker seperti kanker kolorektal, paru-paru, dan glioblastoma (Garcia et al., 2020).

5. Inhibitor PARP (Poly ADP-Ribose Polymerase)

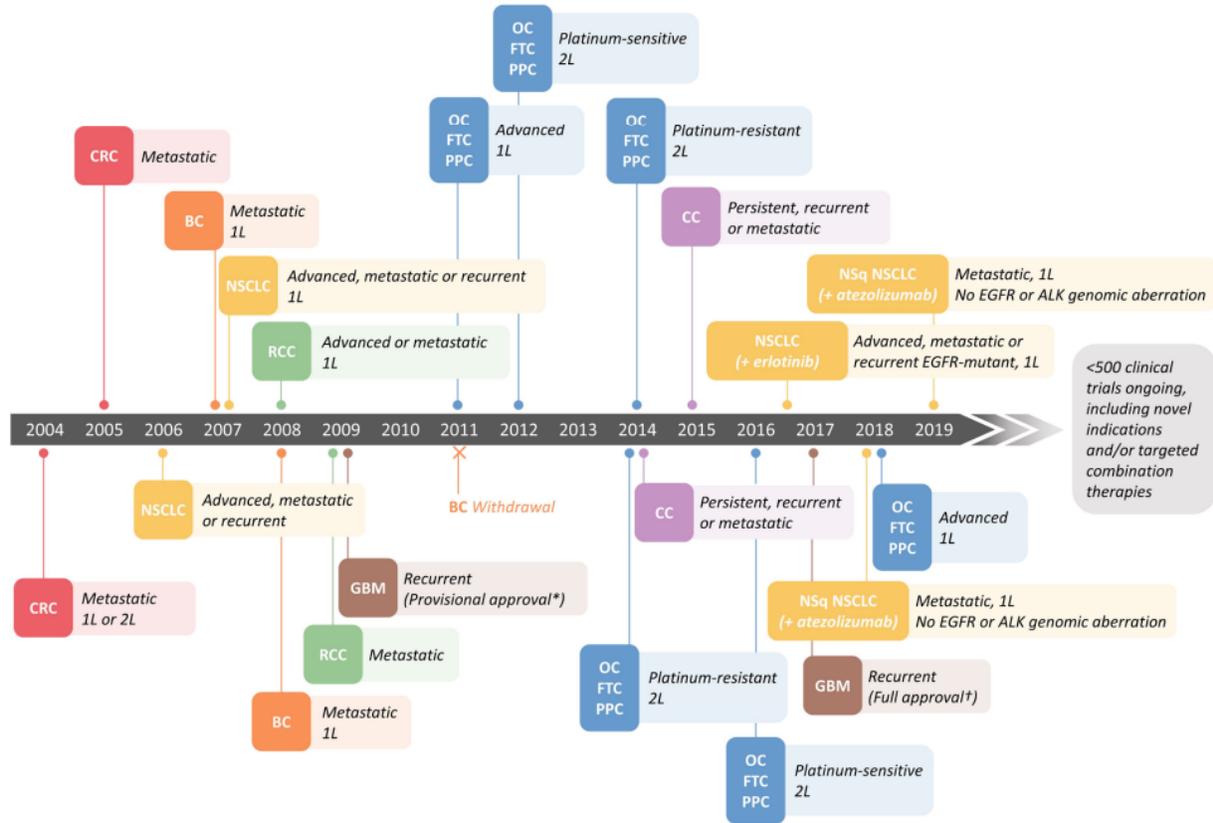
Patofisiologi: PARP adalah enzim yang terlibat dalam perbaikan DNA satu untai melalui mekanisme base excision repair (BER). Pada sel kanker dengan defisiensi jalur perbaikan DNA, seperti mutasi BRCA1/2, inhibisi PARP menyebabkan akumulasi kerusakan DNA yang tidak diperbaiki, mengarah ke kematian sel (McNeish & Monk, 2023).

Mekanisme Molekuler: Inhibitor PARP seperti olaparib mengikat situs katalitik PARP, mencegah aktivitas reparatifnya. Pada sel dengan defisiensi BRCA, kerusakan DNA yang tidak diperbaiki mengarah pada akumulasi pemutusan untai ganda dan apoptosis.

Contoh:

- Olaparib: Digunakan untuk mengobati kanker ovarium, payudara, pankreas, dan prostat dengan mutasi BRCA. Olaparib mengeksploitasi kelemahan perbaikan DNA sel kanker untuk menginduksi kematian sel (Tutt et al., 2021).

EMA



FDA

Gambar 18. Linimasa persetujuan bevacizumab. Singkatan: 1L: Pengobatan lini pertama; 2L: Pengobatan lini kedua; ALK: anaplastic lymphoma kinase; BC: kanker payudara; CC: kanker serviks; CRC: kanker kolorektal; EGFR: epidermal growth factor receptor; EMA: Badan Obat Eropa; FDA: Badan Pengawas Obat dan Makanan AS; FTC: kanker tuba falopi; GBM: glioblastoma; PPC: kanker peritoneal primer; NSCLC: kanker paru-paru non-sel kecil; Nsq-NSCLC: kanker paru-paru non-sel kecil non-skuamosa; RCC: karsinoma sel ginjal. Catatan kaki: * Persetujuan sementara diberikan di bawah program persetujuan dipercepat FDA berdasarkan titik akhir pengganti. † Persetujuan penuh diberikan, berdasarkan keseluruhan bukti bevacizumab pada GBM (Garcia et al., 2020).

3.3.Target Terapi DNA Repair

Target terapi DNA repair adalah pendekatan pengobatan kanker yang berfokus pada jalur perbaikan DNA dalam sel kanker. Banyak sel kanker memiliki kelemahan dalam mekanisme perbaikan DNA mereka, yang dapat dimanfaatkan untuk menginduksi kematian sel secara selektif. Dua target utama dalam terapi DNA repair adalah enzim Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) dan gen penekan tumor BRCA1/BRCA2. Terapi yang menargetkan molekul-molekul ini telah menunjukkan hasil yang signifikan dalam mengobati berbagai jenis kanker .

3.3.1 Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP)

Patofisiologi: PARP adalah enzim yang terlibat dalam mekanisme perbaikan DNA satu untai melalui base excision repair (BER). Ketika DNA satu untai rusak, PARP mengikat situs kerusakan dan mengkatalisasi pembentukan rantai poly (ADP-ribose) (PAR) dari NAD⁺. Proses ini merekrut protein perbaikan DNA lainnya ke lokasi kerusakan untuk memperbaiki DNA (McNeish & Monk, 2023).

Pada sel kanker dengan defisiensi dalam perbaikan DNA untai ganda, seperti yang disebabkan oleh mutasi BRCA1/BRCA2, inhibisi PARP menyebabkan akumulasi kerusakan DNA yang tidak dapat diperbaiki, mengarah pada apoptosis (McNeish & Monk, 2023).

Mekanisme Molekuler: Inhibitor PARP bekerja dengan mengikat situs katalitik PARP dan mencegah aktivitas enzimatisnya. Hal ini menghalangi perbaikan DNA satu untai, yang menyebabkan pemutusan untai ganda saat replikasi DNA. Pada sel yang defisien dalam perbaikan untai ganda, seperti sel dengan mutasi BRCA1/BRCA2, akumulasi kerusakan DNA ini menyebabkan apoptosis (McNeish & Monk, 2023).

Contoh:

- Olaparib: Inhibitor PARP yang digunakan untuk mengobati kanker ovarium, payudara, pankreas, dan prostat dengan mutasi BRCA. Olaparib menghambat PARP1 dan PARP2, mencegah perbaikan DNA satu untai dan menginduksi kematian sel pada sel kanker yang defisien dalam perbaikan DNA (Tutt et al., 2021).

Patofisiologi Kanker dan Terapi: Pada kanker dengan mutasi BRCA1 atau BRCA2, jalur homologous recombination (HR) yang penting untuk perbaikan DNA untai ganda tidak berfungsi. Dalam kondisi normal, kerusakan DNA satu untai dapat diperbaiki oleh BER, namun dengan adanya inhibitor PARP, kerusakan ini tidak dapat diperbaiki, mengakibatkan kerusakan DNA yang lebih parah dan apoptosis (Tutt et al., 2021).

3.3.2. BRCA1/BRCA2

Patofisiologi: BRCA1 dan BRCA2 adalah gen penekan tumor yang terlibat dalam perbaikan DNA melalui homologous recombination (HR), mekanisme perbaikan DNA untai ganda yang akurat. Protein BRCA1 dan BRCA2 membantu memperbaiki kerusakan DNA dengan menggunakan kromatid saudara sebagai template untuk memperbaiki untai yang rusak, memastikan kesetiaan genom tetap terjaga (Tutt et al., 2021).

Mutasi pada BRCA1 atau BRCA2 mengganggu kemampuan sel untuk memperbaiki DNA untai ganda, menyebabkan akumulasi kerusakan DNA, ketidakstabilan genom, dan akhirnya memicu perkembangan kanker. Kanker dengan mutasi BRCA1/BRCA2 umumnya lebih agresif tetapi juga lebih rentan terhadap terapi yang mengeksploitasi kelemahan dalam perbaikan DNA (Tutt et al., 2021).

Mekanisme Molekuler:

- BRCA1: Berperan dalam mendeteksi kerusakan DNA dan merekrut protein perbaikan lainnya ke situs kerusakan. BRCA1 juga berinteraksi dengan RAD51, protein kunci dalam homologous recombination, untuk memperbaiki pemutusan untai ganda (Tutt et al., 2021).
- BRCA2: Membantu memuat RAD51 ke situs kerusakan DNA, memfasilitasi pencarian kromatid saudara dan penyerangan untai DNA yang rusak untuk perbaikan homologous recombination (Tutt et al., 2021).

Contoh:

- Olaparib: Digunakan secara efektif pada pasien dengan mutasi BRCA1/BRCA2, olaparib memanfaatkan defisiensi perbaikan DNA dalam sel-sel ini. Dengan menghambat PARP,

olaparib menginduksi akumulasi kerusakan DNA yang tidak dapat diperbaiki, mengarah pada kematian sel kanker (Tutt et al., 2021).

Patofisiologi Kanker dan Terapi: Mutasi pada BRCA1 atau BRCA2 menyebabkan hilangnya fungsi perbaikan DNA melalui HR, membuat sel kanker sangat bergantung pada jalur perbaikan DNA lainnya seperti BER yang diperantarai oleh PARP. Inhibitor PARP, dengan menghalangi jalur BER, menyebabkan akumulasi kerusakan DNA fatal pada sel kanker BRCA-defisien, sehingga selektif membunuh sel-sel kanker sambil meninggalkan sel normal yang memiliki jalur HR berfungsi (Tutt et al., 2021).

3.4. Intervensi Siklus Sel

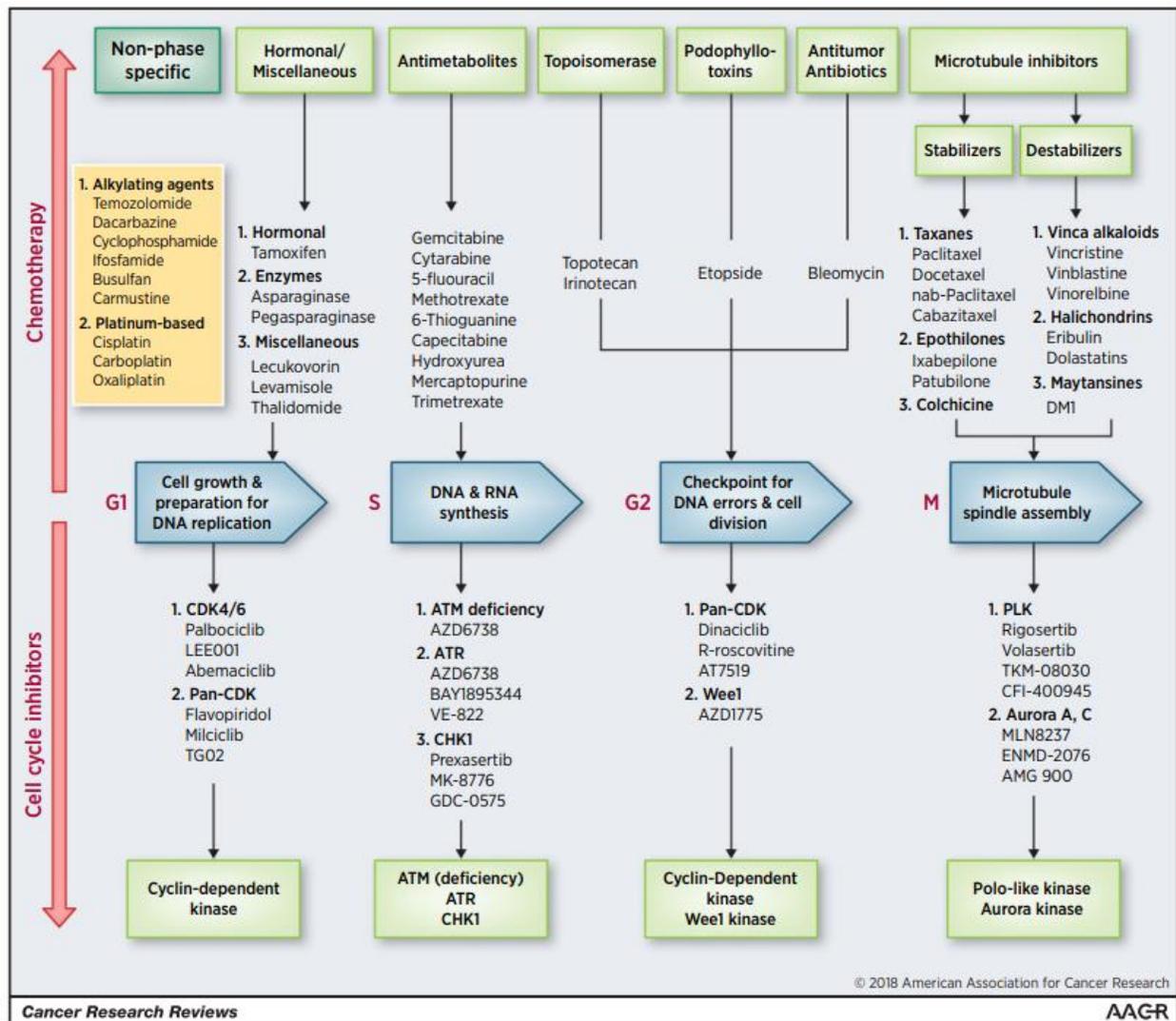
Siklus sel adalah proses yang dikendalikan dengan ketat yang memungkinkan sel untuk tumbuh, menggandakan DNA mereka, dan membelah menjadi dua sel anak. Pada kanker, kontrol normal terhadap siklus sel sering hilang, yang menyebabkan pertumbuhan dan pembelahan sel yang tidak terkendali. Intervensi siklus sel sebagai strategi terapi kanker berfokus pada menghambat berbagai fase siklus sel untuk menghentikan proliferasi sel kanker dan menginduksi kematian sel. Berikut ini adalah penjelasan mendalam mengenai intervensi siklus sel, hingga ke tingkat patofisiologi dan biomolekuler (Fuentes-Garí et al., 2015; Mills et al., 2018; Sun et al., 2021).

3.4.1. Siklus Sel: Tahapan dan Regulasi

Siklus sel terdiri dari beberapa fase (Sun et al., 2021):

1. G1 Phase (Gap 1): Pertumbuhan sel dan persiapan untuk sintesis DNA.
2. S Phase (Synthesis): Replikasi DNA.
3. G2 Phase (Gap 2): Pertumbuhan sel dan persiapan untuk mitosis.
4. M Phase (Mitosis): Pembelahan sel menjadi dua sel anak.
5. G0 Phase: Fase istirahat di mana sel keluar dari siklus sel aktif.

Regulasi siklus sel dikendalikan oleh serangkaian protein kinase yang bergantung pada siklin (CDKs) dan pengatur siklin. CDKs dan siklin bekerja sama untuk memicu transisi dari satu fase ke fase berikutnya.



Gambar 19. Terapi yang menargetkan siklus sel. Bagian atas, mekanisme kerja beberapa kemoterapi sitotoksik (kotak hijau atas) mungkin independen terhadap siklus sel (misalnya, agen alkilasi, kotak kuning) atau bergantung pada fase spesifik dalam siklus sel (panah biru) untuk menginduksi kematian sel (Mills et al., 2018).

3.4.2. Mekanisme Intervensi Siklus Sel

1. Inhibitor CDK

Patofisiologi: Pada banyak kanker, terdapat deregulasi CDKs yang menyebabkan pembelahan sel yang tidak terkendali. Inhibitor CDK menargetkan dan menghambat aktivitas CDK, menghentikan siklus sel dan menginduksi apoptosis (Freedman et al., 2024).

Mekanisme Molekuler:

- CDK4/6 Inhibitor: Menargetkan CDK4 dan CDK6 yang diperlukan untuk transisi dari fase G1 ke fase S. Dengan menghambat CDK4/6, obat ini mencegah fosforilasi protein retinoblastoma (Rb), yang penting untuk masuk ke fase S (Freedman et al., 2024).
- Contoh: Palbociclib, Ribociclib, Abemaciclib digunakan untuk mengobati kanker payudara hormon reseptor positif, HER2 negatif (Freedman et al., 2024).

Patofisiologi Kanker dan Terapi: Mutasi atau overekspresi siklin D atau CDK4/6 sering ditemukan pada berbagai kanker, termasuk kanker payudara. Dengan menghambat CDK4/6, obat ini menghentikan proliferasi sel kanker pada fase G1, mengurangi pertumbuhan tumor dan mempromosikan apoptosis (Freedman et al., 2024).

2. Inhibitor Kinesin Spindle Protein (KSP)

Patofisiologi: Kinesin spindle protein (KSP) adalah motor protein yang terlibat dalam pemisahan kromosom selama mitosis. Inhibitor KSP mencegah pemisahan kromosom yang tepat, menyebabkan penghentian siklus sel pada fase M dan menginduksi apoptosis (Murase et al., 2021).

Mekanisme Molekuler:

- KSP Inhibitor: Menargetkan motor protein KSP, yang diperlukan untuk pembentukan dan pemisahan spindle mitotik. Penghambatan KSP menyebabkan penumpukan sel dalam fase mitosis, menginduksi stres mitotik dan apoptosis.
- Contoh: Ispinesib digunakan dalam uji klinis untuk berbagai jenis kanker solid.

Patofisiologi Kanker dan Terapi: Pada kanker, mitosis sering terjadi dengan cepat dan tidak terkendali. Penghambatan KSP menyebabkan kegagalan pembelahan sel, menginduksi kematian sel dan mengurangi pertumbuhan tumor.

3. Inhibitor Aurora Kinase

Patofisiologi: Aurora kinase adalah enzim yang mengatur berbagai proses dalam mitosis, termasuk pembentukan spindle mitotik dan pemisahan kromosom. Deregulasi Aurora kinase sering ditemukan pada kanker, menyebabkan aneuploidi dan ketidakstabilan genom (Haddad et al., 2023).

Mekanisme Molekuler:

- Aurora Kinase Inhibitor: Menargetkan Aurora kinase A dan B, yang penting untuk mitosis yang tepat. Penghambatan Aurora kinase menyebabkan kegagalan mitosis, menghasilkan pemutusan kromosom yang tidak benar dan apoptosis.
- Contoh: Alisertib sedang dikembangkan untuk mengobati berbagai jenis kanker termasuk limfoma dan kanker solid (Haddad et al., 2023).

Patofisiologi Kanker dan Terapi: Overekspresi Aurora kinase sering dikaitkan dengan kanker agresif. Inhibitor Aurora kinase mengganggu proses mitosis yang kritis, menyebabkan kematian sel kanker dan memperlambat pertumbuhan tumor.

4. Inhibitor Polo-like Kinase (PLK)

Patofisiologi: Polo-like kinase (PLK) adalah enzim yang mengatur berbagai tahapan mitosis, termasuk pematangan sentrosom, pembentukan spindle mitotik, dan sitokinesis. Deregulasi PLK sering dikaitkan dengan berbagai jenis kanker (Dohner et al., 2021; Kats et al., n.d.).

Mekanisme Molekuler:

- PLK Inhibitor: Menargetkan PLK1, yang berperan dalam pemisahan kromosom dan sitokinesis. Penghambatan PLK1 menyebabkan kegagalan mitosis, menghasilkan aneuploidi dan apoptosis.
- Contoh: Volasertib digunakan dalam uji klinis untuk leukemia mieloid akut (AML) dan kanker solid (Dohner et al., 2021).

Patofisiologi Kanker dan Terapi: Kanker dengan deregulasi PLK menunjukkan proliferasi sel yang cepat dan ketidakstabilan genom. Inhibitor PLK mengganggu proses mitosis yang kritis, menginduksi kematian sel kanker dan mengurangi pertumbuhan tumor (Dohner et al., 2021).

3.5. Inhibitor Angiogenesis

Angiogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada. Proses ini sangat penting untuk pertumbuhan dan penyebaran kanker, karena tumor membutuhkan suplai darah untuk mendapatkan oksigen dan nutrisi. Inhibitor angiogenesis adalah obat yang dirancang untuk mengganggu pembentukan pembuluh darah baru, sehingga menghambat pertumbuhan tumor dan metastasis. Berikut ini adalah penjelasan mengenai mekanisme kerja inhibitor angiogenesis hingga ke tingkat patofisiologi dan molekuler (Yang & Cao, 2022).

3.5.1. Patofisiologi Angiogenesis pada Kanker

Tumor padat memerlukan suplai darah yang terus menerus untuk mendukung pertumbuhannya. Untuk itu, sel kanker mengeluarkan berbagai faktor pro-angiogenik, terutama Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), yang merangsang proliferasi dan migrasi sel endotel untuk membentuk pembuluh darah baru. Jalur VEGF adalah yang paling dikenal dalam proses angiogenesis tumor (Yang & Cao, 2022).

Langkah-langkah utama dalam angiogenesis:

1. Sekresi Faktor Pro-angiogenik: Sel kanker mengeluarkan VEGF dan faktor pro-angiogenik lainnya sebagai respons terhadap hipoksia (kekurangan oksigen).
2. Pengikatan VEGF ke Reseptor VEGF (VEGFR): VEGF mengikat reseptor VEGFR pada permukaan sel endotel, mengaktifkan jalur sinyal intraseluler yang mempromosikan proliferasi, migrasi, dan kelangsungan hidup sel endotel.
3. Degradasi Matrik Ekstraseluler: Enzim proteolitik seperti matriks metalloproteinase (MMP) menguraikan matrik ekstraseluler, memungkinkan sel endotel bermigrasi ke daerah hipoksik.

4. Pembentukan Pembuluh Darah Baru: Sel endotel membentuk tunas kapiler baru yang berkembang menjadi pembuluh darah yang matang.

3.5.2. Mekanisme Molekuler Inhibitor Angiogenesis

1. Antibodi Monoklonal Anti-VEGF:

Patofisiologi: Antibodi monoklonal anti-VEGF dirancang untuk mengikat VEGF, mencegah interaksi antara VEGF dan VEGFR pada sel endotel. Ini menghambat jalur sinyal VEGF, mencegah proliferasi dan migrasi sel endotel, serta pembentukan pembuluh darah baru (Taniguchi et al., 2020).

Mekanisme Molekuler:

- Bevacizumab: Sebuah antibodi monoklonal yang mengikat VEGF-A, menghalangi interaksinya dengan VEGFR-1 dan VEGFR-2. Ini menghambat aktivasi jalur sinyal pro-angiogenik yang diperlukan untuk pembentukan pembuluh darah baru (Chiron et al., 2014).
- Contoh: Bevacizumab digunakan untuk mengobati berbagai jenis kanker termasuk kanker kolorektal, paru-paru, payudara, dan glioblastoma (Chiron et al., 2014).

Patofisiologi Kanker dan Terapi: Dengan menghambat VEGF, bevacizumab mengurangi suplai darah ke tumor, yang mengarah pada penurunan pertumbuhan tumor dan potensi metastasis. Ini juga meningkatkan efektivitas kemoterapi dengan memperbaiki perfusi tumor, memungkinkan distribusi obat yang lebih baik ke dalam tumor (Chiron et al., 2014).

2. Inhibitor Tirosin Kinase VEGFR (VEGFR TKIs):

Patofisiologi: VEGFR TKIs adalah obat kecil yang menghambat aktivitas tirosin kinase dari reseptor VEGF pada sel endotel, mencegah transduksi sinyal yang diperlukan untuk angiogenesis. (Yang & Cao, 2022)

Mekanisme Molekuler:

- Sorafenib: Menghambat aktivitas tirosin kinase dari VEGFR-2 dan VEGFR-3, serta beberapa kinases lainnya termasuk PDGFR (Platelet-Derived Growth Factor Receptor) dan Raf kinase. Ini mengganggu proliferasi dan migrasi sel endotel yang diperlukan untuk angiogenesis (Liu et al., 2020).
- Sunitinib: Menghambat aktivitas tirosin kinase dari VEGFR-1, VEGFR-2, dan VEGFR-3, serta reseptor lain yang terlibat dalam angiogenesis dan pertumbuhan tumor (Ambring et al., 2013).

Patofisiologi Kanker dan Terapi: Dengan menghambat VEGFR, sorafenib dan sunitinib mencegah aktivasi jalur sinyal pro-angiogenik. Ini mengurangi pembentukan pembuluh darah baru, menghambat suplai darah ke tumor, dan menghambat pertumbuhan serta penyebaran kanker (Ambring et al., 2013; Liu et al., 2020).

3. Inhibitor Matrix Metalloproteinase (MMP):

Patofisiologi: MMP adalah enzim yang menguraikan komponen matriks ekstraseluler, memungkinkan sel endotel untuk bermigrasi dan membentuk tunas kapiler baru. Inhibitor MMP mencegah degradasi matriks ekstraseluler, menghambat migrasi sel endotel, dan pembentukan pembuluh darah baru (Quintero-Fabián et al., 2019).

Mekanisme Molekuler:

- Marimastat: Sebuah inhibitor MMP yang menghambat aktivitas berbagai MMP termasuk MMP-2, MMP-9, dan MMP-14. Ini menghambat degradasi kolagen dan komponen matriks ekstraseluler lainnya yang diperlukan untuk angiogenesis (Quintero-Fabián et al., 2019).

Patofisiologi Kanker dan Terapi: Dengan menghambat MMP, marimastat mencegah pembentukan tunas kapiler baru dan mengurangi angiogenesis tumor. Ini menghambat pertumbuhan tumor dan mengurangi kemungkinan metastasis (Quintero-Fabián et al., 2019).

4. Radioterapi

4.1. Konsep Dasar Radioterapi

Radioterapi adalah salah satu modalitas utama dalam pengobatan kanker yang menggunakan radiasi energi tinggi untuk membunuh sel-sel kanker. Teknik ini memanfaatkan sifat radiasi ionisasi untuk merusak DNA sel kanker, yang pada akhirnya menyebabkan kematian sel. Berikut ini adalah penjelasan mendetail mengenai konsep dasar radioterapi (Mohan et al., 2019; Vandemaele et al., 2023).

4.1.1. Prinsip Dasar Radioterapi

1. Mekanisme Kerja:

Radioterapi bekerja melalui dua mekanisme utama:

- **Kerusakan DNA Langsung:** Radiasi ionisasi, seperti sinar X atau sinar gamma, secara langsung menyebabkan pemutusan untai ganda dan tunggal pada DNA sel kanker. Kerusakan ini mengganggu kemampuan sel untuk membelah dan memperbaiki diri, yang pada akhirnya mengarah pada apoptosis atau kematian sel terprogram (Mohan et al., 2019; Vandemaele et al., 2023).
- **Kerusakan DNA Tidak Langsung:** Radiasi ionisasi juga menghasilkan radikal bebas, seperti radikal hidroksil, dari air yang ada di dalam sel. Radikal bebas ini kemudian merusak DNA dan komponen seluler lainnya, memperparah kerusakan dan mempercepat kematian sel (Vandemaele et al., 2023).

2. Pembelahan Sel Kanker:

Sel kanker membelah lebih cepat daripada sel normal, dan mereka cenderung kurang efisien dalam memperbaiki kerusakan DNA. Radioterapi memanfaatkan sifat ini dengan menargetkan sel-sel yang berada dalam fase pembelahan aktif (mitosis) dari siklus sel, yang lebih rentan terhadap kerusakan radiasi (Mohan et al., 2019).

3. Fraksionasi:

Radioterapi biasanya diberikan dalam dosis kecil yang terpecah (fraksionasi) selama beberapa minggu. Ini dilakukan untuk memaksimalkan kerusakan pada sel kanker sambil memungkinkan waktu bagi sel normal untuk memperbaiki diri. Fraksionasi juga membantu mengurangi efek samping dengan menyebarkan dosis radiasi yang diterima tubuh pasien (Mohan et al., 2019).

4.1.2. Jenis-Jenis Radioterapi

1. Radioterapi Eksternal (External Beam Radiotherapy):

Radioterapi eksternal menggunakan mesin eksternal untuk mengarahkan sinar radiasi ke tumor. Jenis ini adalah yang paling umum digunakan dan melibatkan beberapa teknik canggih untuk meningkatkan akurasi dan efektivitas pengobatan (Singh et al., 2021).

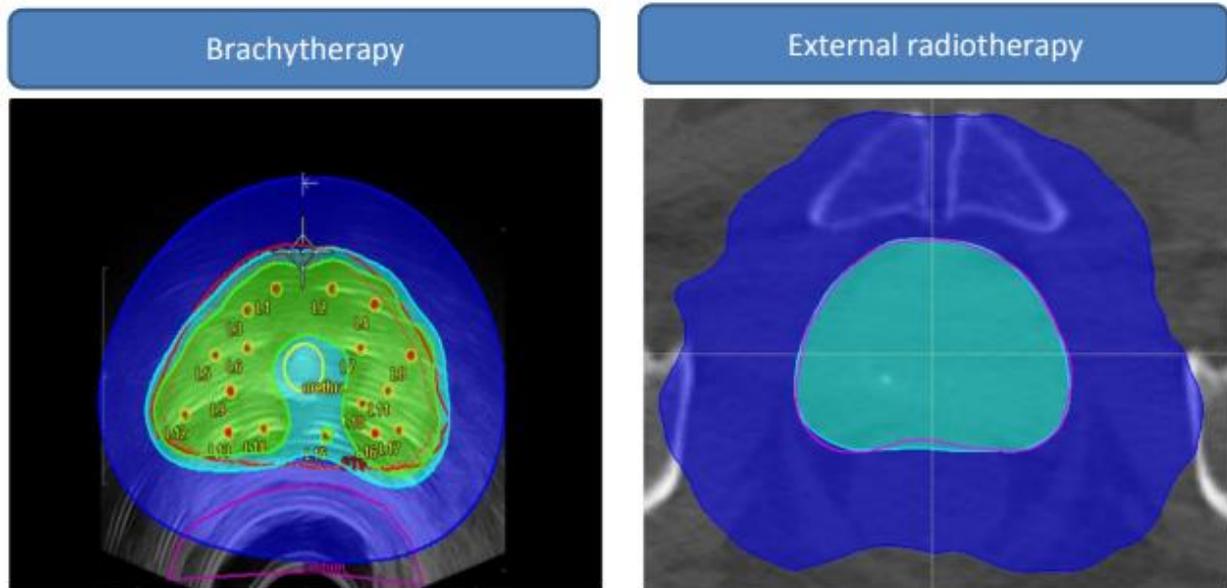
- Teknik Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT): IMRT menggunakan sinar radiasi dengan intensitas yang bervariasi, yang memungkinkan dosis yang lebih tinggi untuk diberikan kepada tumor sambil meminimalkan paparan ke jaringan sehat di sekitarnya. IMRT melibatkan pemodelan komputer untuk menentukan dosis radiasi yang optimal untuk setiap bagian dari tumor (Koka et al., 2022).
- Teknik Stereotactic Radiosurgery (SRS) dan Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT): SRS dan SBRT memberikan dosis radiasi yang sangat tinggi dengan presisi tinggi pada tumor kecil di otak atau tubuh. Ini biasanya dilakukan dalam satu atau beberapa sesi dan sangat efektif untuk tumor yang tidak dapat dioperasi atau yang terletak dekat dengan struktur vital (Koka et al., 2022).

2. Radioterapi Internal (Brachytherapy):

Brachytherapy melibatkan penempatan sumber radiasi langsung di dalam atau dekat tumor. Teknik ini memungkinkan dosis radiasi yang lebih tinggi untuk diberikan langsung ke tumor dengan kerusakan minimal pada jaringan sehat di sekitarnya (Kemikler, 2019).

- Brachytherapy untuk Kanker Prostat: Benih radioaktif kecil ditempatkan di dalam prostat untuk memberikan dosis radiasi yang konsisten ke tumor.

- Brachytherapy untuk Kanker Serviks: Sumber radiasi ditempatkan di dalam serviks untuk mengobati kanker secara efektif dari dalam (Chargari et al., 2019).



Gambar 20. Perbandingan antara Brachytherapy (BT) dan Radioterapi Eksternal untuk Meningkatkan Tumor Primer dalam Contoh Kanker Prostat. Gambar menunjukkan perbandingan antara BTboost dosis tinggi (kiri) dan Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) (kanan) untuk memberikan tambahan dosis sebesar 15 Gy. Garis isodosis hijau, biru muda, biru tua, dan hijau menunjukkan bagian tubuh yang menerima setidaknya 18 Gy, 14,25 Gy, dan 6 Gy, masing-masing. Dengan radioterapi eksternal, tidak ada bagian dari prostat yang dapat menerima 18 Gy, sementara terdapat peningkatan besar dalam volume jaringan normal yang menerima 6 Gy, dibandingkan dengan BT (442 vs 133 cm³) (Chargari et al., 2019).

3. Radioterapi Sistemik:

Radioterapi sistemik melibatkan penggunaan zat radioaktif yang diberikan melalui mulut atau suntikan. Zat ini beredar ke seluruh tubuh dan menargetkan sel kanker secara sistemik (Rucińska, 2022).

- Radioiodine untuk Kanker Tiroid: Yodium radioaktif (I-131) digunakan untuk menghancurkan sel kanker tiroid yang tersisa setelah operasi.
- Radiofarmaka untuk Kanker Tulang: Radium-223 digunakan untuk mengobati metastasis tulang pada kanker prostat dengan menargetkan dan menghancurkan sel kanker di tulang.

4.1.3. Efek Samping Radioterapi

Radioterapi, meskipun efektif, dapat menyebabkan berbagai efek samping tergantung pada lokasi dan dosis radiasi yang diberikan (Vandemaele et al., 2023).

1. Efek Samping Akut:

Efek samping akut muncul selama atau segera setelah pengobatan dan biasanya bersifat sementara.

- Kulit: Kemerahan, iritasi, dan pengelupasan kulit di area yang diradiasi.
- Gastrointestinal: Mual, muntah, diare, dan kehilangan nafsu makan.
- Hematologi: Penurunan jumlah sel darah putih dan merah, yang dapat meningkatkan risiko infeksi dan anemia.

2. Efek Samping Kronis:

Efek samping kronis dapat muncul beberapa bulan atau tahun setelah pengobatan dan mungkin bersifat permanen.

- Fibrosis: Penggumpalan jaringan ikat di area yang diradiasi, menyebabkan kekakuan dan nyeri.
- Kerusakan Organ: Risiko kerusakan pada organ vital yang terkena radiasi, seperti paru-paru, jantung, atau ginjal.
- Kanker Sekunder: Risiko kecil pengembangan kanker baru di area yang diradiasi.

Manajemen Efek Samping

Manajemen efek samping radioterapi melibatkan pendekatan multidisiplin yang mencakup:

- Medikamentosa: Penggunaan obat antiemetik untuk mengontrol mual dan muntah, serta obat antiinflamasi dan analgesik untuk mengurangi nyeri dan peradangan.
- Dukungan Nutrisi: Konsultasi dengan ahli gizi untuk memastikan pasien mendapatkan nutrisi yang adekuat selama pengobatan.

- Perawatan Kulit: Penggunaan krim dan losion untuk meredakan iritasi kulit dan mencegah infeksi.

4.2. Mekanisme Kerja Radioterapi

Radioterapi adalah modalitas utama dalam pengobatan kanker yang menggunakan radiasi energi tinggi untuk merusak DNA sel kanker, menyebabkan kematian sel atau menghentikan pembelahan sel. Proses ini melibatkan mekanisme kerja kompleks yang mencakup patofisiologi kerusakan seluler, penentuan dosis yang tepat, dan penggunaan alat-alat canggih. Berikut ini adalah penjelasan mendalam mengenai mekanisme kerja radioterapi, termasuk aspek patofisiologi, biomolekuler, penentuan dosis, dan alat yang digunakan (Rucińska, 2022).

4.2.1. Patofisiologi Kerusakan Seluler

1. Kerusakan DNA: Radioterapi menggunakan radiasi ionisasi, seperti sinar X, sinar gamma, atau partikel seperti proton dan elektron, untuk menyebabkan kerusakan DNA pada sel kanker. Kerusakan ini dapat terjadi melalui dua mekanisme utama (Mohan et al., 2019; Rucińska, 2022):

- Kerusakan Langsung: Radiasi ionisasi secara langsung menabrak molekul DNA, menyebabkan pemutusan untai tunggal (single-strand breaks, SSBs) dan untai ganda (double-strand breaks, DSBs). Pemutusan untai ganda adalah bentuk kerusakan DNA yang paling merusak, karena sulit diperbaiki dan sering mengarah pada kematian sel.
- Kerusakan Tidak Langsung: Radiasi ionisasi juga menyebabkan ionisasi molekul air dalam sel, menghasilkan radikal bebas seperti radikal hidroksil (OH•). Radikal bebas ini kemudian bereaksi dengan DNA, menyebabkan kerusakan oksidatif yang memperparah pemutusan untai tunggal dan ganda.

2. Kematian Seluler: Kerusakan DNA yang tidak dapat diperbaiki mengarah pada berbagai bentuk kematian seluler, termasuk:

- Apoptosis: Kematian sel terprogram yang terjadi sebagai respons terhadap kerusakan DNA yang tidak dapat diperbaiki.

- Mitotic Catastrophe: Kematian sel yang terjadi ketika sel mencoba untuk membelah dengan DNA yang rusak, menyebabkan kegagalan mitosis.
- Senescence: Sel berhenti membelah tetapi tetap hidup dalam keadaan non-proliferatif.

4.2.1. Penentuan Dosis

1. Fraksionasi: Radioterapi biasanya diberikan dalam dosis kecil yang terpecah (fraksionasi) selama beberapa minggu. Fraksionasi memungkinkan sel normal untuk memperbaiki kerusakan antara sesi radiasi, sementara sel kanker yang memiliki kemampuan perbaikan yang buruk lebih cenderung mengalami akumulasi kerusakan yang mematikan (Ladbury et al., 2024; Rucińska, 2022).

- Dosis Harian: Biasanya antara 1.8 hingga 2.0 Gy (Gray) per fraksi.
- Total Dosis: Tergantung pada jenis dan lokasi kanker, total dosis bisa berkisar antara 45 hingga 70 Gy atau lebih.

2. Dosis Radiasi: Penentuan dosis radiasi yang tepat sangat penting untuk memaksimalkan kerusakan pada sel kanker sambil meminimalkan kerusakan pada jaringan sehat.

- Rencana Pengobatan: Dibuat menggunakan simulasi berbasis komputer yang mempertimbangkan ukuran, bentuk, dan lokasi tumor, serta organ kritis di sekitarnya.

4.2.3. Mekanisme Biomolekuler

1. Aktivasi Jalur Perbaikan DNA: Sel yang terkena radiasi mengaktifkan jalur perbaikan DNA untuk mencoba memperbaiki kerusakan yang terjadi. Namun, sel kanker sering memiliki jalur perbaikan yang kurang efektif dibandingkan sel normal, sehingga kerusakan yang tidak dapat diperbaiki lebih mungkin mengarah pada kematian sel kanker (Mohan et al., 2019; Rucińska, 2022).

- Jalur Homologous Recombination (HR): Memperbaiki pemutusan untai ganda dengan menggunakan kromatid saudara sebagai template.
- Jalur Non-Homologous End Joining (NHEJ): Memperbaiki pemutusan untai ganda tanpa menggunakan template, sering menyebabkan mutasi atau penyusunan ulang kromosom.

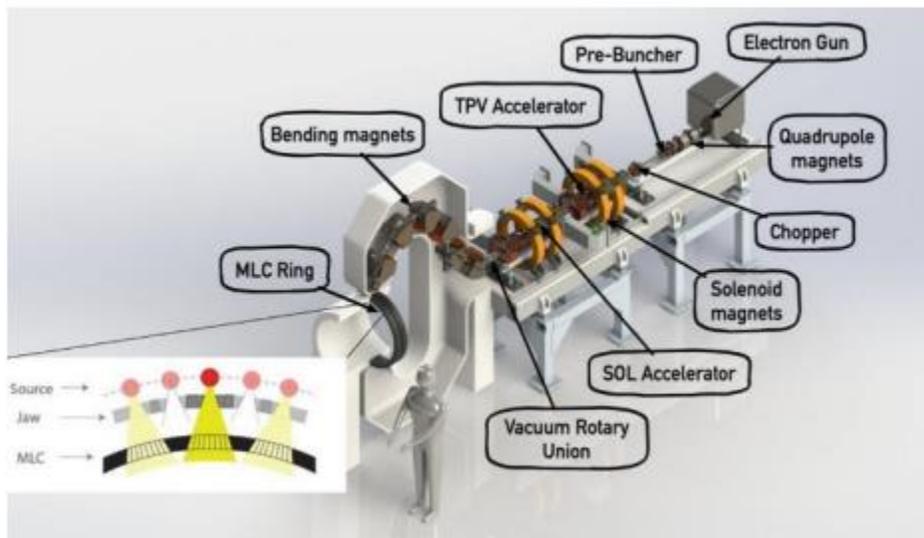
2. Respon Sel terhadap Stres: Kerusakan DNA juga mengaktifkan respon stres seluler, termasuk aktivasi protein p53 yang berperan dalam pengendalian siklus sel, apoptosis, dan senescence.

- p53: Protein penekan tumor yang mendeteksi kerusakan DNA dan mengarahkan sel menuju apoptosis jika kerusakan tidak dapat diperbaiki.

4.3. Alat yang Digunakan dalam Radioterapi

1. Linear Accelerator (Linac): Mesin utama yang digunakan untuk menghasilkan sinar X atau sinar elektron yang dikirimkan ke tumor. Linac dapat memodulasi bentuk dan intensitas sinar untuk menargetkan tumor dengan akurasi tinggi (Kutsaev et al., 2022; Palmer et al., 2012).

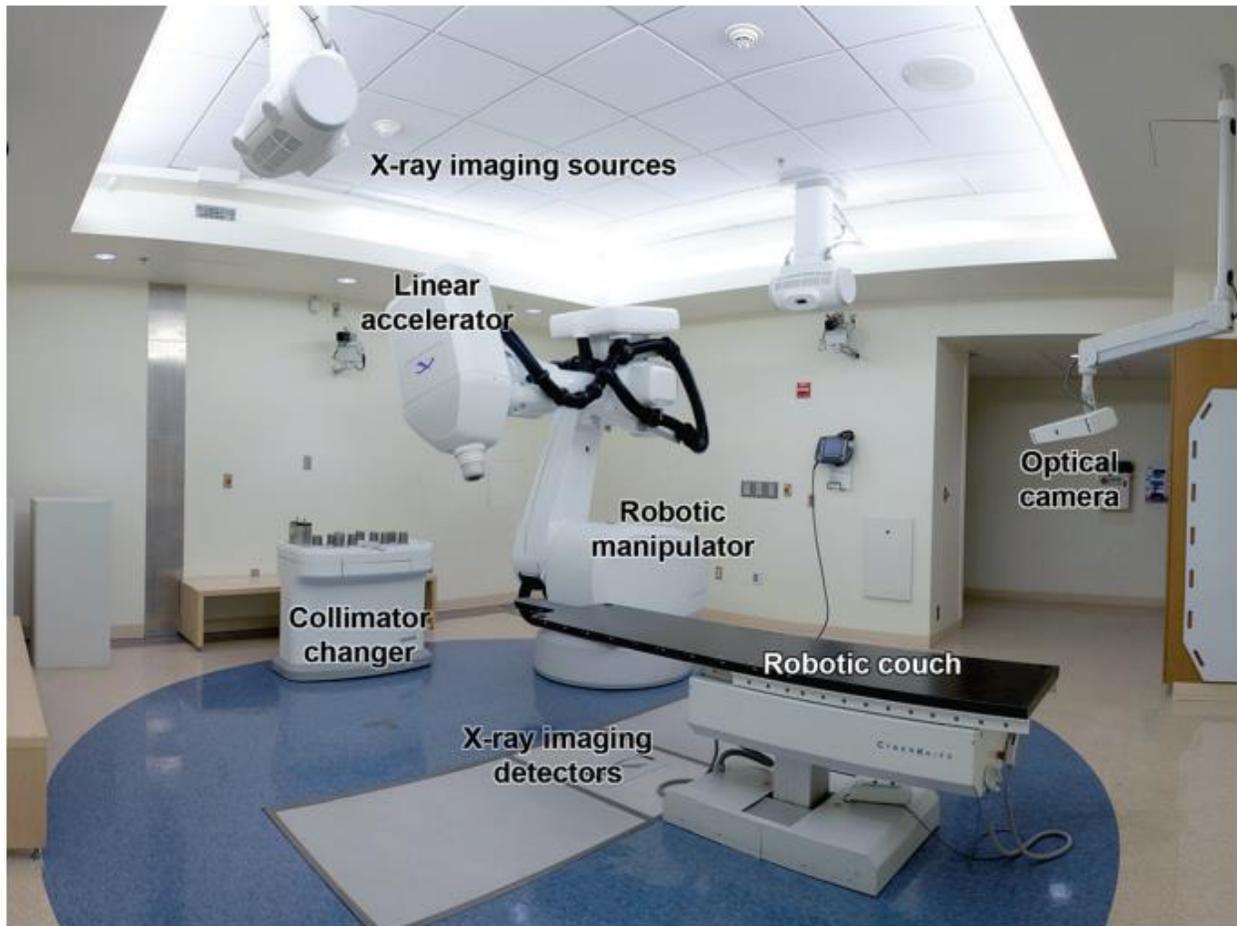
- Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT): Teknologi yang memungkinkan penyesuaian intensitas sinar radiasi untuk memaksimalkan dosis pada tumor sambil meminimalkan dosis pada jaringan sehat.



Gambar 21. Akselerator linac terapi FLASH sinar-X 18 MeV (Kutsaev et al., 2022).

2. Stereotactic Radiosurgery (SRS) dan Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT): Teknik yang menggunakan dosis radiasi tinggi dengan presisi tinggi untuk mengobati tumor kecil di otak atau bagian tubuh lainnya. SRS dan SBRT sering digunakan untuk tumor yang tidak dapat dioperasi atau yang terletak dekat dengan struktur vital (Ladbury et al., 2024).

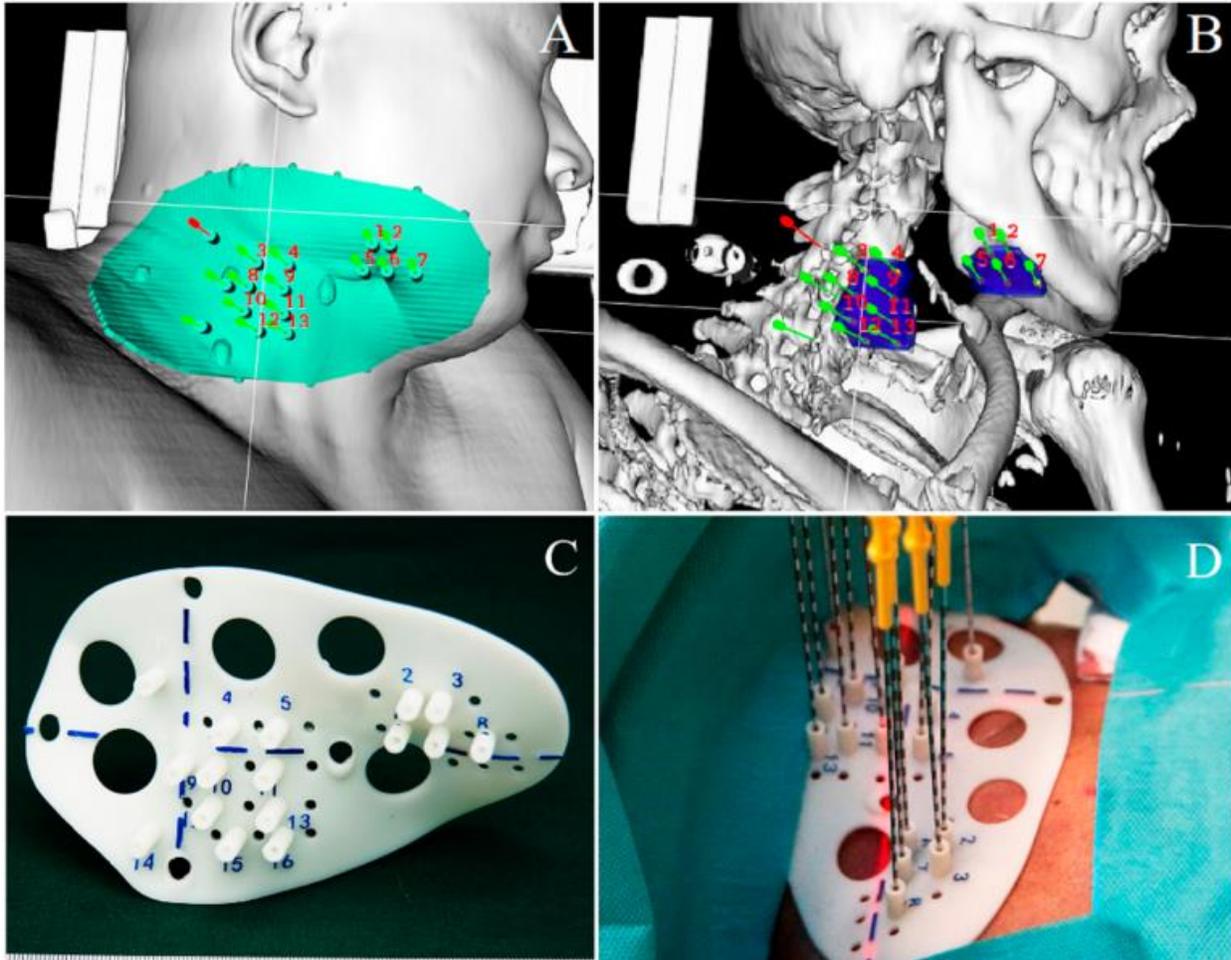
- CyberKnife: Sistem robotik yang menyediakan radiasi presisi tinggi dari berbagai sudut, mengurangi kerusakan pada jaringan sehat (Acker et al., 2020; Shahban et al., 2024).



Gambar 22. Komponen perangkat keras utama dari sistem radioterapi ablasi stereotaktik robotik CyberKnife dengan panduan gambar di Universitas Stanford (Gibbs & Loo, 2010).

3. Brachytherapy: Radioterapi internal yang melibatkan penempatan sumber radiasi langsung di dalam atau dekat tumor. Ini memungkinkan dosis radiasi yang lebih tinggi untuk diberikan ke tumor dengan kerusakan minimal pada jaringan sehat di sekitarnya (Kemikler, 2019).

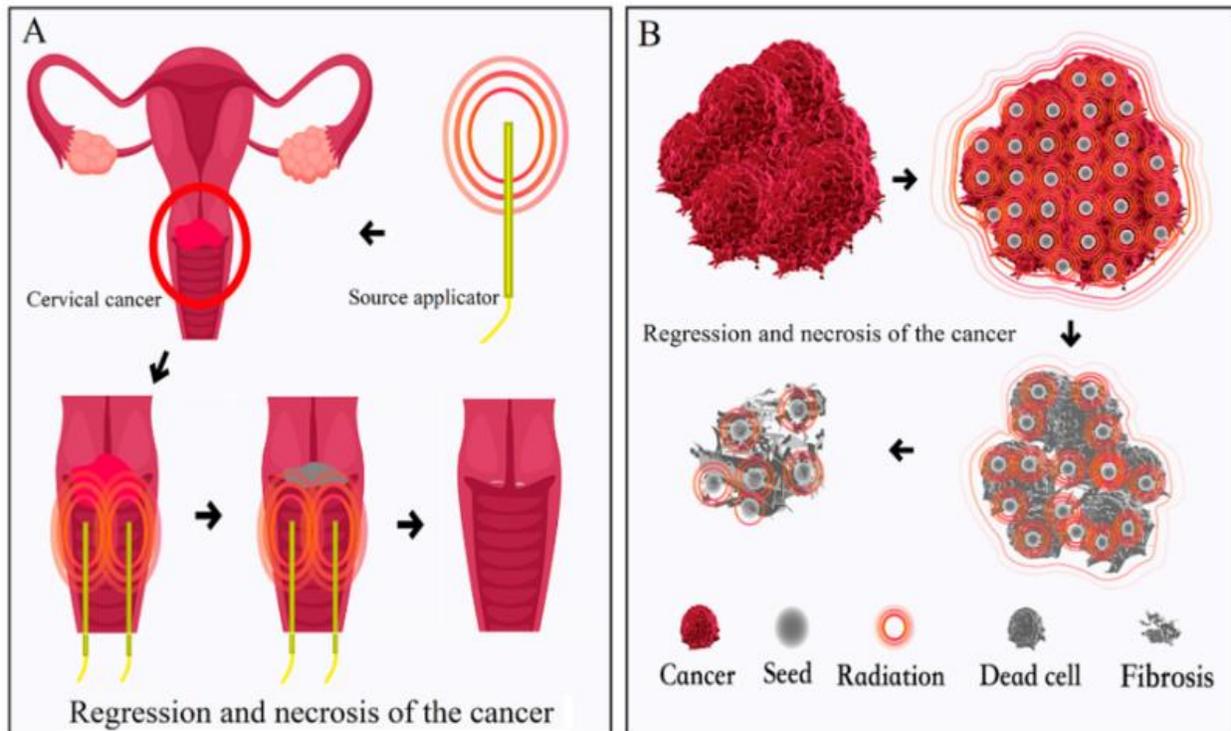
- Aplikasi: Digunakan untuk kanker prostat, serviks, dan payudara.



Gambar 22. cetakan tiga dimensi (3D-PT) membantu implan benih yang dipersonalisasi. (A, B): Pemodelan digital dari 3D-PT yang dipersonalisasi pada pasien dengan kanker kepala dan leher; (C): 3D-PT dengan ketebalan 3 mm berisi informasi seperti karakteristik permukaan tubuh dari area pengobatan, penanda lokalisasi, dan lubang masuk untuk jarum 18-gauge; (D): 3D-PT disejajarkan dengan area terapi, kemudian jarum berhasil dimasukkan (Xue et al., 2021).

4. Proton Therapy: Menggunakan proton yang dipercepat untuk menargetkan tumor dengan presisi tinggi. Proton melepaskan sebagian besar energinya di titik akhir lintasan mereka (Bragg peak), memungkinkan dosis tinggi untuk diberikan ke tumor dengan sedikit kerusakan pada jaringan sehat di depan atau di belakang tumor.

- Keuntungan: Mengurangi efek samping dan meningkatkan kontrol tumor pada kanker yang sulit diobati dengan radiasi konvensional.



Gambar 23. Brachytherapy ablasi stereotaktik (SABT) dengan dosis radiasi tinggi yang diberikan langsung ke sel tumor, mengakibatkan ablasi sel tumor yang kemudian digantikan oleh fibrosis. (A): Iradiasi intrakaviter (B): Proses skematik kematian sel kanker setelah implan benih (Xue et al., 2021).

4.3. Efek Samping Radioterapi

Radioterapi adalah modalitas pengobatan yang efektif untuk berbagai jenis kanker. Namun, meskipun teknologi telah berkembang untuk meningkatkan presisi dan mengurangi efek samping, masih ada risiko kerusakan pada jaringan sehat di sekitar area yang diradiasi. Efek samping radioterapi dapat dibagi menjadi efek akut (jangka pendek) dan kronis (jangka panjang). Berikut adalah penjelasan mendalam tentang patofisiologi efek samping radioterapi serta penatalaksanaan dan pencegahannya (Palmer et al., 2012).

4.3.1. Patofisiologi Efek Samping Radioterapi

1. Efek Samping Akut:

Efek samping akut biasanya terjadi selama atau segera setelah terapi radiasi dan cenderung bersifat sementara. Penyebab utama efek samping akut adalah kerusakan pada sel-sel yang cepat membelah, seperti sel kulit, sel mukosa, dan sel-sel sumsum tulang (Mohan et al., 2019; Palmer et al., 2012).

- **Dermatitis Radiasi:** Kerusakan pada sel-sel kulit menyebabkan dermatitis radiasi, yang ditandai dengan kemerahan, iritasi, pengelupasan, dan kadang-kadang ulserasi. Radiasi menyebabkan peradangan dan kerusakan pada lapisan epidermis dan dermis kulit.
- **Mukositis:** Radiasi pada kepala, leher, atau saluran pencernaan bagian atas dapat menyebabkan mukositis, yaitu peradangan pada mukosa mulut atau tenggorokan. Ini terjadi karena kerusakan pada sel-sel mukosa yang cepat membelah, menyebabkan ulserasi dan nyeri.
- **Esophagitis dan Gastroenteritis:** Radiasi pada daerah toraks atau perut dapat menyebabkan peradangan pada esofagus atau saluran pencernaan, menyebabkan nyeri, disfagia (kesulitan menelan), mual, muntah, dan diare.
- **Mielosupresi:** Radiasi pada sumsum tulang dapat mengganggu produksi sel darah, menyebabkan penurunan sel darah putih, sel darah merah, dan trombosit. Ini meningkatkan risiko infeksi, anemia, dan perdarahan.

2. Efek Samping Kronis:

Efek samping kronis dapat muncul beberapa bulan atau tahun setelah terapi radiasi dan mungkin bersifat permanen. Ini disebabkan oleh kerusakan jangka panjang pada jaringan dan organ yang tidak dapat diperbaiki (Mohan et al., 2019).

- **Fibrosis:** Radiasi dapat menyebabkan pembentukan jaringan parut (fibrosis) pada kulit, paru-paru, hati, atau jaringan lainnya. Fibrosis mengurangi elastisitas dan fungsi jaringan, menyebabkan kekakuan dan nyeri.
- **Kerusakan Organ:** Radiasi dapat menyebabkan kerusakan jangka panjang pada organ vital seperti paru-paru, jantung, ginjal, dan sistem saraf. Misalnya, radiasi pada paru-paru dapat menyebabkan pneumonitis radiasi akut yang dapat berkembang menjadi fibrosis paru kronis.

- Kanker Sekunder: Paparan radiasi meningkatkan risiko mengembangkan kanker baru di area yang diradiasi. Ini disebabkan oleh mutasi DNA yang disebabkan oleh radiasi yang tidak dapat diperbaiki oleh mekanisme perbaikan seluler.

4.3.2. Penatalaksanaan dan Pencegahan Efek Samping Radioterapi

1. Penatalaksanaan Efek Samping Akut (Mohan et al., 2019; Vandemaele et al., 2023):

- Dermatitis Radiasi:
 - Perawatan Kulit: Gunakan pelembap, krim steroid topikal, dan antibiotik topikal untuk mencegah infeksi.
 - Hindari Iritan: Hindari paparan sinar matahari langsung, penggunaan sabun yang keras, dan pakaian yang kasar.
- Mukositis:
 - Kebersihan Mulut: Gunakan obat kumur khusus, seperti larutan garam atau baking soda, untuk menjaga kebersihan mulut.
 - Analgesik: Gunakan analgesik topikal atau sistemik untuk mengurangi nyeri.
 - Nutrisi: Konsumsi makanan lembut dan dingin untuk mengurangi iritasi.
- Esophagitis dan Gastroenteritis:
 - Diet: Konsumsi makanan lunak dan cair, hindari makanan pedas dan asam.
 - Obat-obatan: Gunakan antasida, inhibitor pompa proton, atau sucralfate untuk melindungi mukosa esofagus dan lambung.
- Mielosupresi:
 - Pemantauan Darah: Pantau hitung darah lengkap secara teratur.
 - Transfusi: Berikan transfusi darah atau trombosit jika diperlukan.
 - Faktor Pertumbuhan: Gunakan faktor pertumbuhan hematopoietik seperti G-CSF untuk merangsang produksi sel darah putih.

2. Penatalaksanaan Efek Samping Kronis (Al Mousa et al., 2017; Vandemaele et al., 2023):

- Fibrosis:
 - Fisioterapi: Terapi fisik untuk meningkatkan mobilitas dan mengurangi kekakuan.

- Obat Antifibrotik: Penggunaan obat antifibrotik seperti pirfenidone atau nintedanib.
- Kerusakan Organ:
 - Pemantauan Fungsi Organ: Pemantauan fungsi paru-paru, jantung, ginjal, dan organ lain yang mungkin terkena dampak.
 - Pengobatan Simptomatik: Pengobatan untuk mengelola gejala spesifik seperti sesak napas, gagal jantung, atau insufisiensi ginjal.
- Kanker Sekunder:
 - Pemantauan Jangka Panjang: Pemantauan jangka panjang untuk deteksi dini kanker sekunder.
 - Pencegahan: Menghindari faktor risiko tambahan seperti merokok dan paparan bahan kimia karsinogenik.

4.3.3. Pencegahan Efek Samping (Mohan et al., 2019):

- Perencanaan Pengobatan yang Tepat:
 - Teknologi Terbaru: Gunakan teknologi terbaru seperti IMRT, VMAT, atau proton therapy untuk memaksimalkan dosis pada tumor sambil meminimalkan paparan pada jaringan sehat.
 - Simulasi dan Pemodelan: Lakukan simulasi berbasis komputer untuk merencanakan dosis radiasi yang optimal dan menghindari organ kritis.
- Fraksionasi Dosis:
 - Dosis Kecil Terpecah: Berikan dosis kecil terpecah (fraksionasi) untuk memungkinkan sel normal memperbaiki diri antara sesi radiasi.
- Penggunaan Agen Radioprotektor:
 - Amifostine: Agen radioprotektor yang dapat melindungi jaringan normal dari kerusakan radiasi dengan membersihkan radikal bebas dan memperbaiki DNA.

5. Imunoterapi

5.1. Konsep Dasar Imunoterapi

Imunoterapi adalah pendekatan pengobatan kanker yang memanfaatkan sistem kekebalan tubuh untuk mengenali dan melawan sel kanker. Berbeda dengan terapi tradisional seperti kemoterapi dan radioterapi yang langsung menargetkan sel kanker, imunoterapi bekerja dengan memperkuat kemampuan alami sistem kekebalan untuk melawan kanker. Konsep dasar imunoterapi melibatkan beberapa strategi termasuk checkpoint inhibitors, terapi sel T, vaksin kanker, dan antibody-based therapies (Dhar et al., 2021; Ge & Wu, 2024; Rouzbahani et al., 2018).

5.1.1. Patofisiologi dan Mekanisme Kerja Imunoterapi

1. Sistem Kekebalan dan Kanker:

Sistem kekebalan tubuh terdiri dari sel-sel yang mampu mengenali dan menghancurkan sel-sel abnormal, termasuk sel kanker. Sel-sel utama yang terlibat dalam respon imun terhadap kanker adalah sel T (terutama sel T sitotoksik), sel B, makrofag, dan sel dendritik (Dhar et al., 2021).

- **Sel T Sitotoksik (CD8+):** Sel ini mampu mengenali antigen spesifik pada permukaan sel kanker yang dipresentasikan oleh molekul MHC kelas I dan menghancurkan sel kanker melalui pelepasan granzyme dan perforin.
- **Sel T Helper (CD4+):** Sel ini membantu mengoordinasikan respon imun dengan mengeluarkan sitokin yang mengaktifkan sel-sel imun lainnya.
- **Sel B:** Sel ini menghasilkan antibodi yang dapat mengenali dan menandai sel kanker untuk dihancurkan oleh sel imun lainnya.
- **Sel Dendritik dan Makrofag:** Sel ini berfungsi sebagai antigen-presenting cells (APCs) yang menangkap, memproses, dan menyajikan antigen kanker kepada sel T, sehingga memicu respon imun adaptif.

2. Penghindaran Imun oleh Kanker:

Sel kanker sering mengembangkan mekanisme untuk menghindari deteksi dan penghancuran oleh sistem kekebalan. Beberapa strategi penghindaran imun meliputi (Lyu et al., 2020; Olson et al., 2021):

- Ekspresi Ligand Inhibitor Imun: Sel kanker dapat mengekspresikan ligand seperti PD-L1 yang mengikat PD-1 pada sel T, menghambat aktivitas sel T dan mencegah penghancuran sel kanker.
- Modulasi Mikrolingkungan Tumor: Sel kanker dapat mengubah mikrolingkungan sekitarnya untuk menekan respon imun, misalnya dengan merekrut sel-sel penekan imun seperti Treg (regulatory T cells) dan MDSCs (myeloid-derived suppressor cells).
- Downregulasi MHC: Sel kanker dapat mengurangi ekspresi molekul MHC kelas I, yang diperlukan untuk presentasi antigen kepada sel T sitotoksik.

5.2. Jenis-jenis Imunoterapi

5.2.1. Checkpoint Inhibitors

Patofisiologi: Checkpoint inhibitors adalah obat yang menghalangi protein yang menghambat respon imun, seperti PD-1, PD-L1, dan CTLA-4. Dalam kondisi normal, checkpoint ini berfungsi untuk mencegah autoimunitas dengan menekan aktivasi berlebihan dari sel T. Namun, sel kanker sering mengeksploitasi mekanisme ini untuk menghindari serangan imun (Boyer et al., 2021; Ma et al., 2022b).

Mekanisme Molekuler (Boyer et al., 2021; Lyu et al., 2020; Ma et al., 2022b):

- Anti-PD-1 dan Anti-PD-L1: Antibodi ini menghalangi interaksi antara PD-1 (pada sel T) dan PD-L1 (pada sel kanker atau sel imun lainnya), yang menghilangkan hambatan pada aktivitas sel T dan memungkinkan sel T menyerang sel kanker. Contoh: Pembrolizumab, Nivolumab (anti-PD-1); Atezolizumab, Durvalumab (anti-PD-L1).
- Anti-CTLA-4: Antibodi ini menghalangi CTLA-4 pada sel T, yang meningkatkan aktivasi dan proliferasi sel T. Contoh: Ipilimumab.

5.2.2. Terapi Sel T yang Dimodifikasi Secara Genetik (CAR-T Cells) (Awasthi et al., 2023):

Patofisiologi: Terapi CAR-T melibatkan modifikasi genetik sel T pasien untuk mengekspresikan reseptor antigen chimeric (CAR) yang spesifik untuk antigen pada sel kanker. Sel T yang dimodifikasi ini kemudian diinfusikan kembali ke pasien untuk menyerang dan membunuh sel kanker (Awasthi et al., 2023).

Mekanisme Molekuler:

- **Konstruksi CAR:** CAR adalah protein chimeric yang terdiri dari domain pengikatan antigen (sering berasal dari antibodi) dan domain sinyal yang mengaktifkan sel T. Ini memungkinkan sel T mengenali antigen spesifik pada sel kanker tanpa memerlukan presentasi antigen oleh MHC.
- **Efektor Sel T:** Setelah mengenali dan mengikat antigen kanker melalui CAR, sel T CAR-T melepaskan sitotoksin seperti granzyme dan perforin untuk membunuh sel kanker.

Contoh: Tisagenlecleucel (Kymriah) untuk leukemia limfoblastik akut, Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) untuk limfoma sel B besar.

5.2.3. Vaksin Kanker

Patofisiologi: Vaksin kanker dirancang untuk merangsang sistem kekebalan tubuh pasien untuk mengenali dan menyerang sel kanker. Vaksin ini dapat mengandung antigen spesifik kanker, sel dendritik yang dimuat dengan antigen, atau sel kanker yang dilemahkan (Heath et al., n.d.).

Mekanisme Molekuler:

- **Peptide-Based Vaccines:** Mengandung peptida yang mewakili epitop antigen tumor, yang dipresentasikan oleh MHC pada sel APC untuk mengaktifasi sel T.
- **Cell-Based Vaccines:** Menggunakan sel dendritik yang diisolasi dari pasien, dimuat dengan antigen tumor in vitro, dan kemudian diinfusikan kembali untuk merangsang respon imun adaptif.

Contoh: Sipuleucel-T (Provenge) untuk kanker prostat. Vaksin ini menggunakan sel dendritik yang dimuat dengan antigen fosfatase asam prostat (PAP).

5.2.4. Antibody-Based Therapies

Patofisiologi: Terapi berbasis antibodi melibatkan penggunaan antibodi monoklonal yang dirancang untuk mengenali dan mengikat antigen spesifik pada sel kanker. Antibodi ini dapat bekerja melalui berbagai mekanisme termasuk menandai sel kanker untuk dihancurkan oleh sistem kekebalan (ADCC), menghambat sinyal pertumbuhan, atau mengantarkan zat toksik langsung ke sel kanker (Maadi et al., 2021).

Mekanisme Molekuler:

- Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC): Antibodi mengikat antigen pada sel kanker dan fragmen Fc dari antibodi mengikat reseptor Fc pada sel NK, mengaktifkan sel NK untuk membunuh sel kanker.
- Antibody-Drug Conjugates (ADC): Antibodi yang dikonjugasikan dengan zat toksik atau radioaktif yang diantarkan langsung ke sel kanker, yang kemudian internalisasi dan membunuh sel kanker.

Contoh: Trastuzumab (Herceptin) untuk kanker payudara HER2-positif; Brentuximab vedotin (Adcetris) untuk limfoma Hodgkin.

5.3. Imunoterapi dalam Praktik Klinis

1. Pemilihan Pasien: Tidak semua pasien merespons imunoterapi. Oleh karena itu, pemilihan pasien yang tepat berdasarkan biomarker seperti ekspresi PD-L1 atau mutasi spesifik sangat penting untuk memaksimalkan efektivitas terapi (Dhar et al., 2021; Rouzbahani et al., 2018).

2. Manajemen Efek Samping: Efek samping imunoterapi sering disebut sebagai efek samping terkait imun (immune-related adverse events, irAEs) dan dapat mencakup inflamasi autoimun pada organ seperti kulit, hati, usus, dan paru-paru. Manajemen irAEs melibatkan penggunaan kortikosteroid atau imunosupresan lainnya untuk mengendalikan peradangan (Dhar et al., 2021).

3. Kombinasi Terapi: Imunoterapi sering digunakan dalam kombinasi dengan kemoterapi, radioterapi, atau terapi target untuk meningkatkan efektivitas pengobatan dan mengatasi resistensi (Ge & Wu, 2024).

6. Terapi Hormonal

Terapi hormonal adalah salah satu pendekatan pengobatan kanker yang efektif, khususnya untuk jenis kanker yang pertumbuhannya dipengaruhi oleh hormon. Kanker payudara dan kanker prostat adalah dua jenis kanker utama yang sering diobati dengan terapi hormonal.

6.1. Terapi Hormonal untuk Kanker Payudara

6.1.1. Antagonis Estrogen

Patofisiologi: Sebagian besar kanker payudara adalah hormon reseptor positif, yang berarti bahwa pertumbuhan sel kanker dipromosikan oleh hormon estrogen. Terapi hormonal untuk kanker payudara bertujuan untuk mengurangi efek estrogen atau menurunkan kadar estrogen dalam tubuh (Anderson et al., 2019).

Mekanisme Molekuler:

- Antagonis Estrogen: Obat ini menghambat reseptor estrogen pada sel kanker, sehingga mencegah estrogen mengikat dan mengaktifkan jalur sinyal yang mempromosikan pertumbuhan sel kanker.
- Penghambat Aromatase: Obat ini menghambat enzim aromatase, yang mengubah androgen menjadi estrogen di jaringan perifer, terutama pada wanita pasca-menopause. Dengan menurunkan produksi estrogen, pertumbuhan sel kanker yang bergantung pada estrogen dapat ditekan.

Contoh Obat:

- Tamoksifen: Tamoksifen adalah modulator reseptor estrogen selektif (SERM) yang mengikat reseptor estrogen pada sel kanker payudara, menghambat aktivitas estrogen (Anderson et al., 2019).
- Raloksifen: Seperti tamoksifen, raloksifen adalah SERM yang digunakan untuk mengurangi risiko kanker payudara pada wanita pasca-menopause dan juga untuk mencegah osteoporosis (Anderson et al., 2019).

6.2. Terapi Hormonal untuk Kanker Prostat

6.2.1. Antiandrogen

Patofisiologi: Kanker prostat sangat bergantung pada hormon androgen, seperti testosteron dan dihidrotestosteron (DHT), untuk pertumbuhannya. Terapi hormonal untuk kanker prostat bertujuan untuk mengurangi kadar androgen atau menghambat efek androgen pada sel kanker (Al Mousa et al., 2017).

Mekanisme Molekuler:

- Antiandrogen: Obat ini menghambat reseptor androgen pada sel kanker prostat, sehingga mencegah androgen mengikat dan mengaktifkan jalur sinyal yang mempromosikan pertumbuhan sel kanker (Yokomizo et al., 2016).
- Inhibitor 5 α -Reduktase: Obat ini menghambat enzim 5 α -reduktase yang mengubah testosteron menjadi DHT, bentuk aktif dari androgen di prostat (Muramatsu et al., 2019; Yokomizo et al., 2016).

Contoh Obat:

- Flutamid: Antiandrogen nonsteroid yang menghambat reseptor androgen pada sel kanker prostat.
- Bicalutamid: Antiandrogen nonsteroid yang lebih selektif daripada flutamid dan menghambat reseptor androgen.
- Nilutamid: Antiandrogen nonsteroid yang juga menghambat reseptor androgen.
- Finasterid: Inhibitor 5 α -reduktase yang mengurangi kadar DHT dengan menghambat konversi testosteron menjadi DHT.
- Dutasterid: Inhibitor 5 α -reduktase yang lebih poten daripada finasterid, menghambat kedua isoenzim 5 α -reduktase tipe 1 dan tipe 2.

6.3. Obat-obat Terapi Hormonal

6.3.1. Tamoksifen

Mekanisme Kerja: Tamoksifen mengikat reseptor estrogen pada sel kanker payudara, menghambat pengikatan estrogen endogen dan mencegah aktivasi jalur sinyal yang mempromosikan pertumbuhan sel kanker. Sebagai SERM, tamoksifen bertindak sebagai antagonis di jaringan payudara tetapi dapat bertindak sebagai agonis di jaringan lain seperti tulang dan endometrium (Anderson et al., 2019).

Penggunaan Klinis: Tamoksifen digunakan untuk mengobati kanker payudara estrogen reseptor positif pada wanita pramenopause dan pasca-menopause. Tamoksifen juga digunakan untuk mengurangi risiko kekambuhan kanker payudara dan sebagai profilaksis pada wanita berisiko tinggi.

6.3.2. Raloksifen

Mekanisme Kerja: Raloksifen adalah SERM yang mengikat reseptor estrogen, menghambat efek estrogen di payudara dan uterus, sementara bertindak sebagai agonis di tulang untuk mencegah osteoporosis (Anderson et al., 2019).

Penggunaan Klinis: Raloksifen digunakan untuk mengurangi risiko kanker payudara pada wanita pasca-menopause yang berisiko tinggi dan untuk mencegah osteoporosis.

6.3.3. Finasterid dan Dutasterid

Mekanisme Kerja: Kedua obat ini adalah inhibitor 5α -reduktase yang mengurangi kadar DHT dengan menghambat konversi testosteron menjadi DHT. Finasterid menghambat isoenzim 5α -reduktase tipe 2, sedangkan dutasterid menghambat kedua tipe 1 dan tipe 2, sehingga lebih poten dalam menurunkan kadar DHT (Li et al., 2022).

Penggunaan Klinis: Finasterid dan dutasterid digunakan untuk mengobati benign prostatic hyperplasia (BPH) dan kadang-kadang digunakan dalam pengelolaan kanker prostat (Li et al., 2022).

6.3.4. Flutamid, Bicalutamid, dan Nilutamid

Mekanisme Kerja: Ketiga obat ini adalah antiandrogen nonsteroid yang menghambat reseptor androgen pada sel kanker prostat, mencegah androgen mengikat dan mengaktifkan jalur sinyal pertumbuhan sel kanker (Muramatsu et al., 2019; Yamaguchi et al., 2019; Yokomizo et al., 2016; Yustianto Pribadi et al., 2022).

Penggunaan Klinis:

- Flutamid: Digunakan dalam terapi kombinasi dengan analog LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone) untuk mengobati kanker prostat lanjut.
- Bicalutamid: Digunakan dalam monoterapi atau kombinasi dengan analog LHRH untuk mengobati kanker prostat.
- Nilutamid: Digunakan dalam kombinasi dengan analog LHRH atau sebagai monoterapi untuk mengobati kanker prostat lanjut.

6.4. Efek Samping Terapi Hormonal

6.4.1. Tamoksifen dan Raloksifen (Katta et al., 2023a)

- Efek Samping Umum:
 - Hot flashes
 - Mual dan muntah
 - Vaginal discharge atau perdarahan
 - Nyeri otot atau sendi
- Efek Samping Serius:
 - Risiko tromboemboli (pembekuan darah)
 - Risiko kanker endometrium (untuk tamoksifen)
 - Gangguan penglihatan

6.4.2. Finasterid dan Dutasterid (Li et al., 2022)

- Efek Samping Umum:
 - Penurunan libido

- Disfungsi ereksi
- Pembesaran payudara (ginekomastia)
- Efek Samping Serius:
 - Risiko kanker prostat tingkat tinggi (kontroversial, terutama untuk dutasterid)

6.4.3. Flutamid, Bicalutamid, dan Nilutamid (Yokomizo et al., 2016)

- Efek Samping Umum:
 - Hot flashes
 - Penurunan libido
 - Disfungsi ereksi
 - Ginekomastia
 - Nyeri otot atau sendi
- Efek Samping Serius:
 - Hepatotoksisitas (kerusakan hati)
 - Risiko gangguan paru-paru (terutama nilutamid)

6.4. Penatalaksanaan dan Pencegahan Efek Samping

- Pemantauan Rutin: Pasien yang menjalani terapi hormonal harus menjalani pemantauan rutin untuk mendeteksi efek samping serius seperti hepatotoksisitas atau tromboemboli.
- Modifikasi Dosis: Pengurangan dosis atau penghentian sementara terapi dapat diperlukan jika efek samping serius terjadi.
- Penggunaan Agen Pendukung: Obat-obatan seperti antiemetik atau analgesik dapat digunakan untuk mengelola gejala efek samping yang lebih ringan.
- Pendidikan Pasien: Pasien harus diberi informasi tentang potensi efek samping dan tanda-tanda peringatan efek samping serius untuk memfasilitasi deteksi dini dan intervensi.

7. Pembedahan

Bedah onkologi adalah salah satu pilar utama dalam pengobatan kanker, bersama dengan kemoterapi, radioterapi, dan imunoterapi. Tujuan utama bedah onkologi adalah mengangkat tumor dari tubuh pasien, baik untuk tujuan kuratif maupun paliatif. Bedah juga digunakan untuk diagnostik, staging (menentukan stadium kanker), dan pengelolaan komplikasi kanker (Psomiadou et al., 2022; Ueno et al., 2023).

7.1. Indikasi dan Tujuan Bedah Onkologi

7.1.1. Indikasi Bedah Onkologi

- **Kanker Terlokalisasi:** Kanker yang belum menyebar ke bagian tubuh lain dan terlokalisasi di satu area sering kali dapat diangkat secara bedah dengan tujuan kuratif.
- **Tumor Resektabel:** Tumor yang dapat diangkat sepenuhnya tanpa meninggalkan residu yang signifikan. Bedah biasanya dilakukan jika ada peluang tinggi untuk reseksi lengkap.
- **Debulking:** Pada kasus di mana reseksi penuh tidak mungkin, bedah debulking dilakukan untuk mengurangi massa tumor sebanyak mungkin, yang kemudian dapat diikuti oleh terapi lain seperti kemoterapi atau radioterapi untuk mengendalikan penyakit lebih lanjut.
- **Metastasis Terbatas:** Pada beberapa kasus metastasis terbatas, seperti metastasis tunggal ke paru-paru atau hati, bedah mungkin dilakukan untuk mengangkat lesi metastasis.
- **Komplikasi Akut:** Bedah mungkin diperlukan untuk mengelola komplikasi akut yang disebabkan oleh tumor, seperti obstruksi usus, perdarahan hebat, atau kompresi saraf.
- **Biopsi:** Untuk diagnosis dan staging, biopsi bedah dilakukan untuk mengambil sampel jaringan tumor.

7.1.2. Tujuan Bedah Onkologi

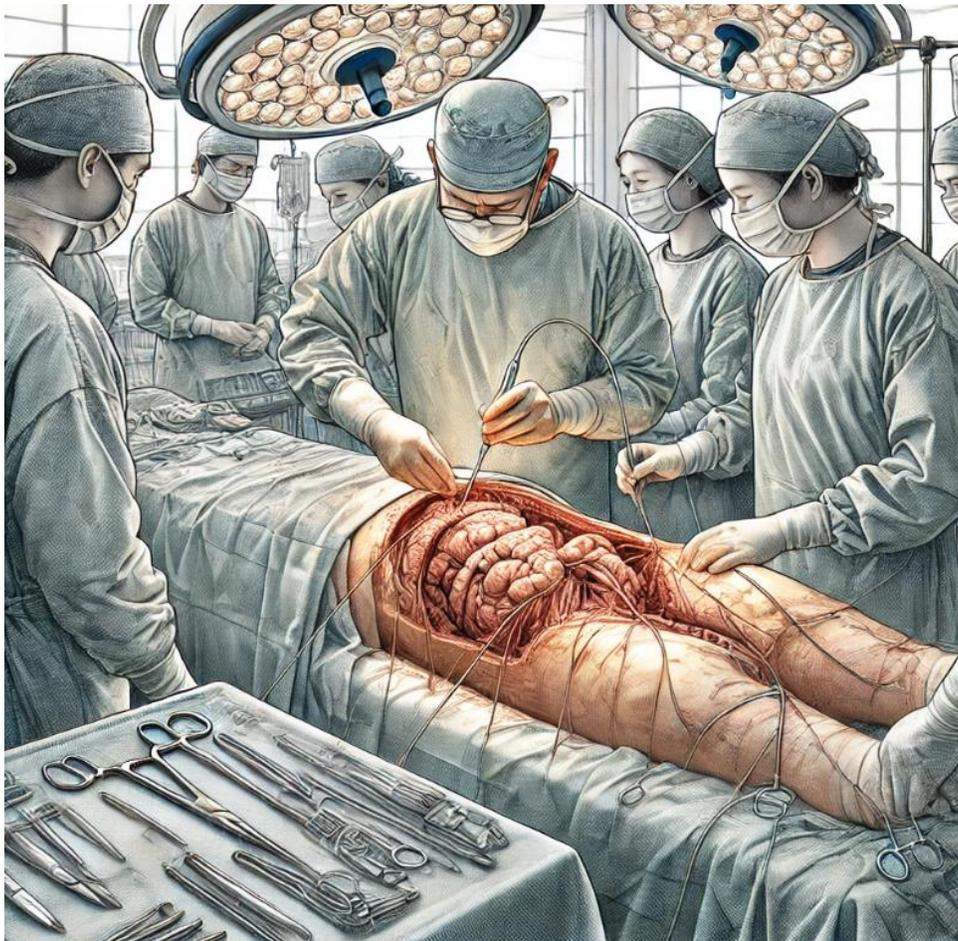
- **Kuratif:** Mengangkat seluruh tumor untuk mencapai remisi lengkap dan menyembuhkan pasien. Ini adalah tujuan utama jika kanker terdeteksi pada tahap awal dan terlokalisasi.
- **Paliatif:** Mengurangi gejala dan meningkatkan kualitas hidup pada pasien dengan kanker stadium lanjut atau metastatik. Contoh termasuk menghilangkan obstruksi atau mengurangi rasa sakit.

- Diagnostik dan Staging: Mengambil sampel jaringan (biopsi) untuk menentukan tipe histologis dan stadium kanker. Ini membantu dalam merencanakan pengobatan lebih lanjut.
- Debulking: Mengurangi ukuran tumor untuk memungkinkan terapi tambahan yang lebih efektif, seperti kemoterapi atau radioterapi.

7.2. Teknik-teknik Bedah Kanker

7.2.1. Bedah Terbuka

Definisi: Bedah terbuka adalah teknik bedah tradisional di mana ahli bedah membuat sayatan besar untuk mengakses area tubuh yang terkena kanker.



Gambar 24. Bedah Terbuka

Keuntungan:

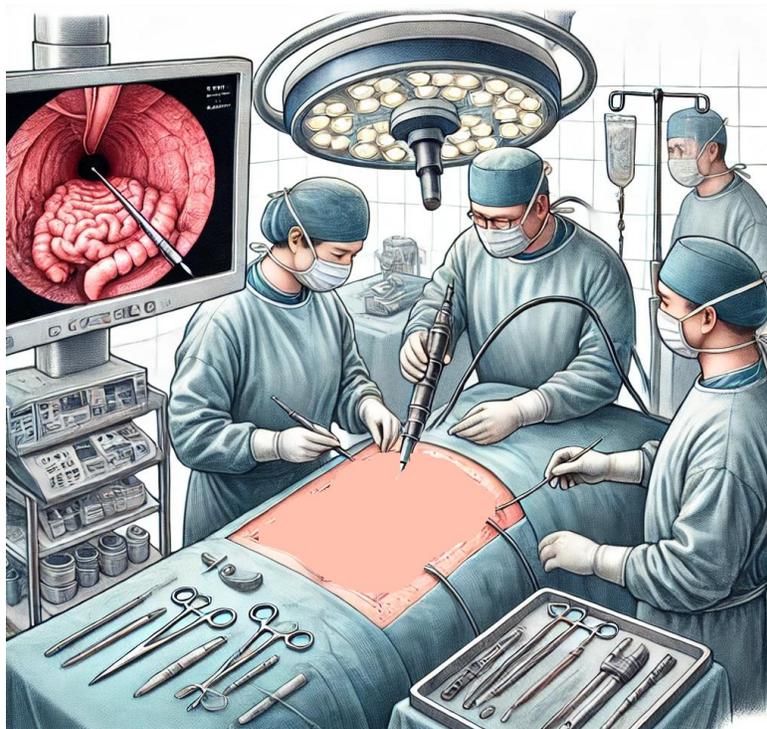
- Visualisasi Langsung: Memberikan visualisasi langsung dan akses penuh ke tumor dan jaringan sekitarnya.
- Fleksibilitas: Memungkinkan ahli bedah untuk mereseksi tumor yang besar dan kompleks.

Kekurangan:

- Penyembuhan Luka: Penyembuhan luka lebih lama dan risiko infeksi lebih tinggi.
- Nyeri Pasca Operasi: Nyeri lebih signifikan dan membutuhkan manajemen nyeri yang lebih intensif.
- Bekas Luka: Bekas luka yang lebih besar dan lebih terlihat.

7.2.2. Bedah Minimal Invasif

Definisi: Teknik bedah yang menggunakan sayatan kecil dan alat khusus seperti laparoskop untuk melakukan operasi dengan kerusakan jaringan minimal.



Gambar 25. Bedah Laparoskop

Keuntungan:

- Penyembuhan Lebih Cepat: Penyembuhan luka lebih cepat dan masa pemulihan lebih singkat.
- Nyeri Pasca Operasi Lebih Rendah: Nyeri pasca operasi lebih ringan dan kebutuhan akan analgesik lebih rendah.
- Bekas Luka Minim: Bekas luka yang lebih kecil dan kurang terlihat.

Jenis-jenis Bedah Minimal Invasif:

- Laparoskopi: Digunakan untuk operasi di rongga perut dan panggul. Contoh: Reseksi usus pada kanker kolorektal.
- Torakoskopi: Digunakan untuk operasi di rongga dada. Contoh: Lobektomi paru pada kanker paru.
- Bedah Robotik: Menggunakan sistem robotik untuk meningkatkan presisi bedah. Contoh: Prostatektomi pada kanker prostat.

7.2.3. Bedah Ablatif

Definisi: Teknik yang menggunakan panas, dingin, atau energi lainnya untuk menghancurkan jaringan tumor.

Jenis-jenis Bedah Ablatif:

- Radiofrequency Ablation (RFA): Menggunakan energi radiofrekuensi untuk memanaskan dan menghancurkan tumor.
- Cryoablation: Menggunakan suhu dingin ekstrem untuk membekukan dan menghancurkan tumor.
- Laser Ablation: Menggunakan energi laser untuk menghancurkan jaringan tumor.

Keuntungan:

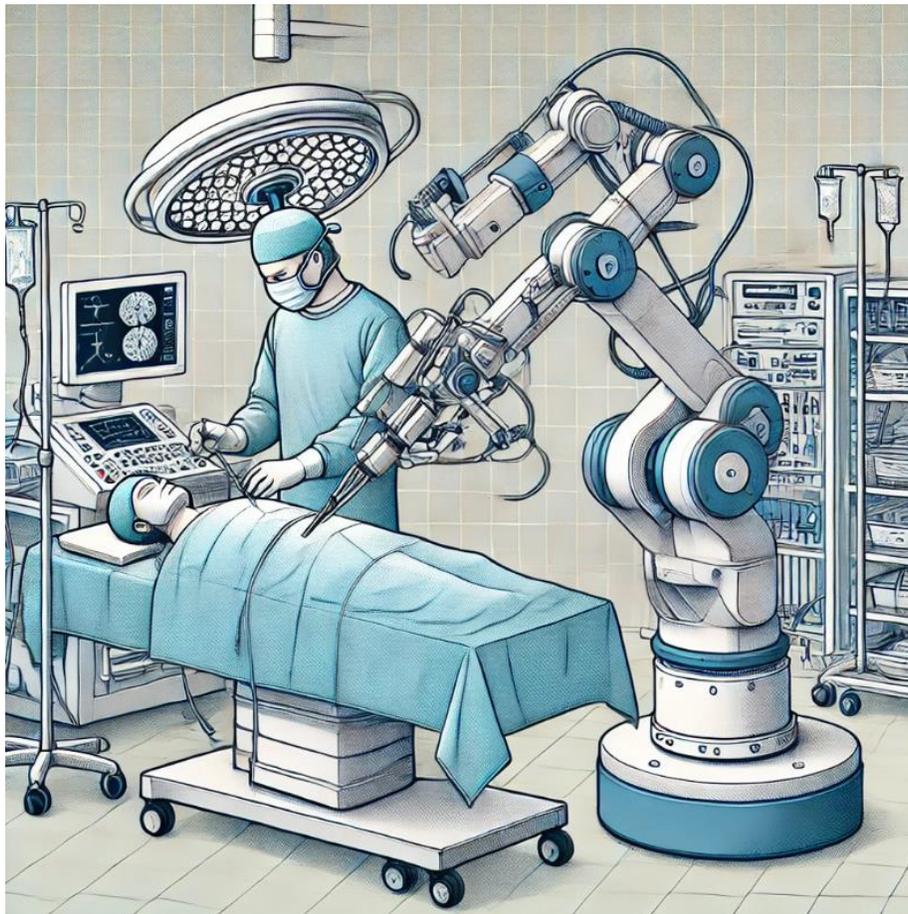
- Non-invasif: Prosedur sering kali minimal invasif atau non-invasif.
- Pemulihan Cepat: Waktu pemulihan lebih cepat dibandingkan bedah konvensional.

7.2.4. Bedah Paliatif

Definisi: Bedah yang bertujuan untuk mengurangi gejala dan meningkatkan kualitas hidup pada pasien dengan kanker stadium lanjut atau metastatik.

Contoh:

- Stoma: Pembuatan stoma untuk mengatasi obstruksi usus pada kanker kolorektal.
- Debulking: Mengurangi massa tumor untuk mengurangi nyeri atau tekanan pada organ lain.
- Bypass: Mengatasi obstruksi pada saluran pencernaan atau saluran empedu dengan membuat bypass.



Gambar 26. Bedah Robotik

7.3. Efek Samping dan Komplikasi Pasca Bedah

7.3.1. Infeksi

Patofisiologi: Infeksi dapat terjadi pada lokasi bedah atau dalam tubuh akibat kontaminasi selama operasi atau penurunan respons imun pasca operasi.

Gejala:

- Demam
- Kemerahan dan pembengkakan di sekitar luka
- Nyeri yang meningkat
- Nanah atau cairan dari luka

Pencegahan:

- Teknik aseptik selama operasi
- Antibiotik profilaksis sebelum dan setelah operasi
- Perawatan luka yang baik

7.3.2. Pendarahan

Patofisiologi: Pendarahan dapat terjadi selama atau setelah operasi karena kerusakan pembuluh darah atau gangguan pembekuan darah.

Gejala:

- Tekanan darah rendah
- Peningkatan denyut jantung
- Penurunan hemoglobin dan hematokrit

Pencegahan dan Penanganan:

- Kontrol perdarahan selama operasi dengan teknik hemostasis yang tepat
- Pemantauan ketat pasca operasi
- Transfusi darah jika diperlukan

7.3.3. Pembentukan Bekas Luka (*Scar Tissue*)

Patofisiologi: Pembentukan jaringan parut dapat terjadi di lokasi bedah, yang kadang-kadang dapat mengganggu fungsi organ atau menyebabkan nyeri.

Pencegahan:

- Teknik bedah yang baik untuk meminimalkan trauma jaringan
- Fisioterapi dan peregangan untuk mencegah kontraktur

7.3.4. Hernia Insisional

Patofisiologi: Hernia dapat terjadi jika otot dan jaringan di sekitar bekas luka bedah melemah, menyebabkan penonjolan organ atau jaringan melalui dinding perut.

Gejala:

- Tonjolan di sekitar bekas luka
- Nyeri atau ketidaknyamanan

Pencegahan dan Penanganan:

- Teknik penutupan luka yang tepat
- Hindari aktivitas berat setelah operasi
- Operasi perbaikan hernia jika diperlukan

7.3.5. Komplikasi Anestesi

Patofisiologi: Reaksi terhadap anestesi dapat bervariasi dari reaksi ringan seperti mual dan muntah hingga komplikasi serius seperti reaksi alergi atau gangguan pernapasan.

Pencegahan:

- Evaluasi praanestesi yang menyeluruh
- Pemantauan ketat selama dan setelah operasi

7.3.6. Efek Samping Spesifik Berdasarkan Lokasi Bedah

- Prostatektomi: Inkontinensia urin dan disfungsi ereksi
- Mastektomi: Pembengkakan lengan (limfedema) dan nyeri bahu
- Reseksi Usus: Obstruksi usus dan sindrom malabsorpsi

7.4. Pemulihan dan Rehabilitasi Pasca Bedah

7.4.1. Perawatan Luka

Tujuan: Memastikan penyembuhan luka yang optimal dan mencegah infeksi.

Prosedur:

- Membersihkan luka secara teratur
- Mengganti balutan sesuai kebutuhan
- Menggunakan krim atau salep antibiotik jika diperlukan

7.4.2. Manajemen Nyeri

Tujuan: Mengurangi nyeri pasca operasi untuk meningkatkan kenyamanan pasien dan mempercepat pemulihan.

Metode:

- Analgesik oral atau injeksi
- Obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID)
- Teknik manajemen nyeri non-farmakologis seperti relaksasi dan terapi panas atau dingin

7.4.3. Mobilisasi Dini

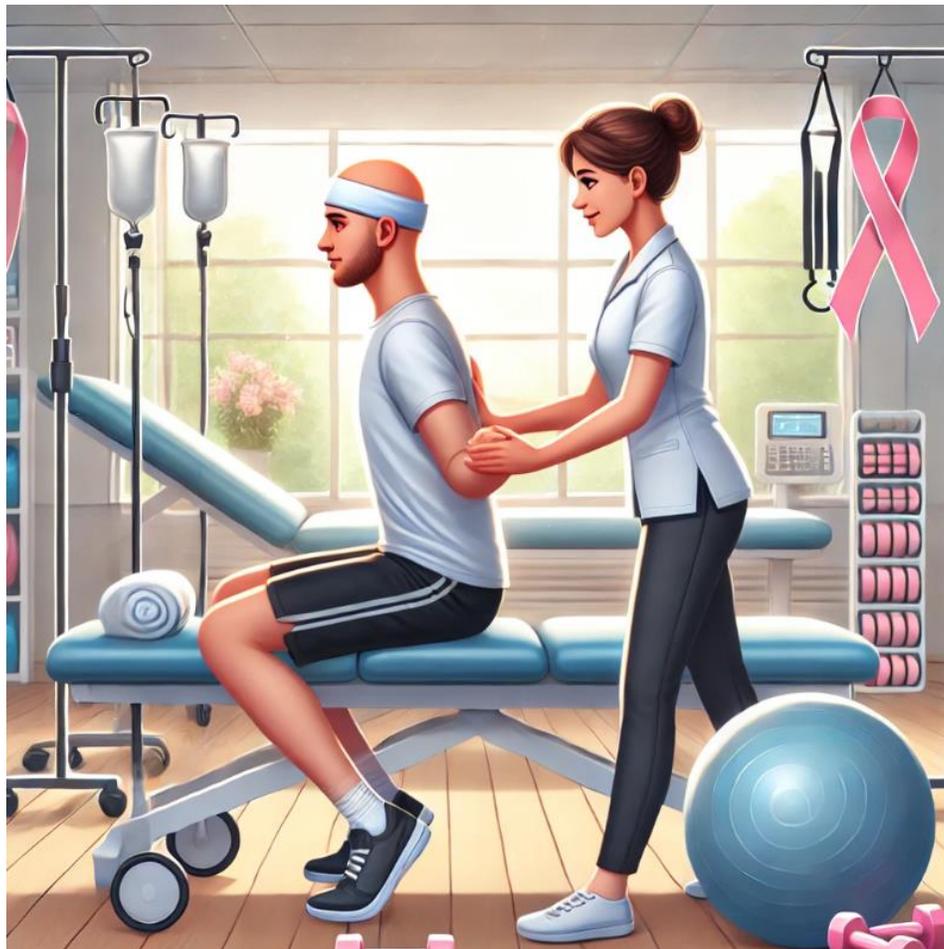
Tujuan: Mencegah komplikasi seperti trombosis vena dalam (DVT), pneumonia, dan dekubitus.

Metode:

- Latihan pernapasan
- Latihan gerakan di tempat tidur
- Bangun dan berjalan dengan bantuan segera setelah operasi

7.4.4. Fisioterapi

Tujuan: Memulihkan fungsi fisik dan kekuatan otot, serta meningkatkan mobilitas.



Gambar 27. Fisioterapi penderita kanker

Metode:

- Latihan peregangan dan kekuatan
- Latihan kardiovaskular ringan
- Terapi okupasi untuk membantu pasien kembali ke aktivitas sehari-hari

7.4.5. Dukungan Nutrisi

Tujuan: Memastikan pasien mendapatkan nutrisi yang adekuat untuk mempercepat penyembuhan dan pemulihan.

Metode:

- Konsultasi dengan ahli gizi
- Diet tinggi protein dan kalori
- Suplemen nutrisi jika diperlukan

7.4.6. Dukungan Psikologis

Tujuan: Membantu pasien mengatasi stres emosional dan psikologis yang terkait dengan diagnosis dan pengobatan kanker.

Metode:

- Konseling individu atau kelompok
- Terapi kognitif perilaku
- Dukungan dari keluarga dan teman

7.4.7. Pemantauan Pasca Bedah

Tujuan: Mendeteksi dini komplikasi atau kekambuhan kanker.

Prosedur:

- Kunjungan rutin ke dokter bedah atau onkologis

- Tes darah dan pencitraan sesuai indikasi
- Pemeriksaan fisik dan evaluasi gejala

8. Perbandingan Terapi Konvensional dan Terapi Target

Dalam pengobatan kanker, berbagai metode terapi telah dikembangkan untuk meningkatkan peluang kesembuhan dan kualitas hidup pasien. Terapi konvensional dan terapi target merupakan dua pendekatan utama yang digunakan. Terapi konvensional mencakup kemoterapi, radioterapi, dan bedah, yang sudah lama menjadi pilar utama dalam pengobatan kanker. Terapi target adalah pendekatan yang lebih baru yang berfokus pada komponen molekuler dan genetik spesifik dari sel kanker (Das et al., 2023).

8.1. Kelebihan dan Kekurangan

8.1.1. Terapi Konvensional

Kemoterapi

Kelebihan:

- **Efektivitas yang Luas:** Kemoterapi dapat digunakan untuk berbagai jenis kanker, baik yang terlokalisasi maupun yang telah menyebar.
- **Penggunaan Kombinasi:** Kemoterapi sering digunakan dalam kombinasi dengan bedah dan radioterapi untuk meningkatkan efektivitas pengobatan.
- **Pembunuhan Sel Kanker yang Cepat:** Kemoterapi dapat membunuh sel kanker dengan cepat, mengurangi ukuran tumor dan gejala dalam waktu singkat.

Kekurangan:

- **Efek Samping yang Signifikan:** Kemoterapi sering menargetkan sel yang membelah cepat, termasuk sel sehat seperti sel darah, sel rambut, dan sel mukosa, yang menyebabkan efek samping seperti anemia, infeksi, kerontokan rambut, dan mukositis.
- **Resistensi Obat:** Sel kanker dapat mengembangkan resistensi terhadap kemoterapi, mengurangi efektivitas pengobatan dari waktu ke waktu.
- **Kerusakan Jaringan Sehat:** Kerusakan pada jaringan sehat dapat menyebabkan komplikasi jangka panjang, termasuk fibrosis dan kerusakan organ.

Radioterapi

Kelebihan:

- Spesifisitas Lokalisasi: Radioterapi dapat ditargetkan langsung pada tumor, meminimalkan kerusakan pada jaringan sekitarnya.
- Penggunaan Kombinasi: Dapat digunakan bersama dengan kemoterapi dan bedah untuk meningkatkan efektivitas pengobatan.
- Pengendalian Lokal yang Baik: Sangat efektif untuk mengendalikan tumor yang terlokalisasi dan mencegah pertumbuhan kembali.

Kekurangan:

- Efek Samping Lokal: Efek samping lokal seperti dermatitis radiasi, mukositis, dan pneumonitis dapat terjadi tergantung pada lokasi radiasi.
- Risiko Kanker Sekunder: Paparan radiasi dapat meningkatkan risiko pengembangan kanker sekunder di masa depan.
- Kerusakan Organ Sekitar: Radioterapi pada area dekat organ vital dapat menyebabkan kerusakan organ jangka panjang, seperti fibrosis paru atau penyakit jantung.

Bedah

Kelebihan:

- Pengangkatan Tumor Langsung: Bedah memungkinkan pengangkatan tumor secara langsung, yang bisa sangat efektif untuk kanker yang terlokalisasi.
- Kuratif pada Tahap Awal: Bedah dapat bersifat kuratif jika kanker terdeteksi pada tahap awal dan sepenuhnya terlokalisasi.
- Pengurangan Gejala: Dapat secara signifikan mengurangi gejala dengan menghilangkan massa tumor yang menyebabkan obstruksi atau tekanan.

Kekurangan:

- Invasif: Bedah adalah prosedur invasif yang memerlukan waktu pemulihan yang signifikan dan dapat menyebabkan komplikasi seperti infeksi dan pendarahan.
- Tidak Efektif untuk Kanker Metastatik: Kurang efektif untuk kanker yang telah menyebar ke bagian tubuh lain.
- Risiko Anestesi dan Pasca Bedah: Risiko terkait anestesi dan komplikasi pasca bedah seperti hernia insisional dan adhesi.

8.1.2. Terapi Target

Kelebihan:

- Spesifisitas Tinggi: Terapi target dirancang untuk secara spesifik mengenali dan menyerang molekul atau jalur tertentu yang unik bagi sel kanker, meminimalkan kerusakan pada sel sehat.
- Efek Samping Lebih Sedikit: Karena spesifisitasnya, terapi target biasanya memiliki profil efek samping yang lebih baik dibandingkan dengan kemoterapi konvensional.
- Penggunaan Kombinasi: Terapi target dapat digunakan bersama dengan terapi lain, seperti kemoterapi dan imunoterapi, untuk meningkatkan efektivitas pengobatan.

Kekurangan:

- Resistensi: Sel kanker dapat mengembangkan resistensi terhadap terapi target, yang dapat mengurangi efektivitas pengobatan seiring waktu.
- Biaya Tinggi: Terapi target sering kali lebih mahal dibandingkan dengan terapi konvensional, yang dapat membatasi akses bagi beberapa pasien.
- Keterbatasan Aplikasi: Tidak semua pasien dengan jenis kanker yang sama memiliki profil molekuler yang sesuai untuk terapi target tertentu, membatasi penggunaannya hanya pada pasien dengan biomarker spesifik.

8.2. Studi Kasus dan Aplikasi Klinis

8.2.1. Kanker Payudara

Terapi Konvensional: Seorang pasien wanita, 55 tahun, didiagnosis dengan kanker payudara tahap II (ER/PR positif, HER2 negatif). Pasien menjalani lumpektomi diikuti dengan kemoterapi (doxorubicin dan cyclophosphamide) serta radioterapi untuk mengurangi risiko kekambuhan. Pasien mengalami efek samping seperti alopecia, mual, dan kelelahan selama kemoterapi, serta dermatitis radiasi selama radioterapi. Namun, setelah pengobatan selesai, pasien dinyatakan bebas kanker pada follow-up satu tahun (Le et al., 2023).

Terapi Target: Seorang pasien wanita, 60 tahun, didiagnosis dengan kanker payudara tahap IV (HER2 positif). Pasien menerima terapi target menggunakan trastuzumab (Herceptin) yang mengikat protein HER2 dan menghambat pertumbuhan sel kanker. Terapi ini dikombinasikan dengan kemoterapi (paclitaxel). Pasien melaporkan efek samping yang lebih ringan dibandingkan dengan kemoterapi konvensional, seperti diare dan ruam kulit, namun tetap mengalami peningkatan signifikan dalam kontrol tumor dan kualitas hidup (Goldhirsch et al., 2012).

8.2.2. Kanker Paru-paru

Terapi Konvensional: Seorang pasien pria, 65 tahun, didiagnosis dengan kanker paru-paru non-sel kecil (NSCLC) tahap III. Pasien menerima radioterapi eksternal yang ditargetkan pada tumor paru-paru serta kemoterapi kombinasi (cisplatin dan etoposide). Pasien mengalami efek samping seperti pneumonitis radiasi, mual, dan neutropenia. Meskipun terjadi pengurangan signifikan pada ukuran tumor, pasien mengalami penurunan kualitas hidup selama pengobatan (Ha et al., 2020).

Terapi Target: Seorang pasien pria, 70 tahun, didiagnosis dengan NSCLC tahap IV dengan mutasi EGFR. Pasien menerima erlotinib, inhibitor tirosin kinase yang menargetkan mutasi EGFR. Pasien melaporkan efek samping yang lebih ringan seperti diare dan ruam kulit, serta peningkatan signifikan dalam kualitas hidup dan pengendalian penyakit (Jang et al., 2009).

Studi Kasus 3: Kanker Prostat

Terapi Konvensional: Seorang pasien pria, 72 tahun, didiagnosis dengan kanker prostat tahap II. Pasien menjalani prostatektomi radikal diikuti dengan radioterapi adjuvan. Pasien mengalami efek samping seperti inkontinensia urin dan disfungsi ereksi. Namun, pengangkatan tumor yang berhasil memberikan hasil yang memuaskan dengan tidak ada tanda-tanda kekambuhan pada follow-up dua tahun (Muramatsu et al., 2019).

Terapi Target: Seorang pasien pria, 68 tahun, didiagnosis dengan kanker prostat tahap IV. Pasien menerima terapi target menggunakan enzalutamide, antiandrogen yang menghambat sinyal androgen pada sel kanker prostat. Terapi ini dikombinasikan dengan LHRH analog. Pasien mengalami efek samping yang lebih ringan seperti hot flashes dan kelelahan, namun tetap mendapatkan kontrol penyakit yang baik dan peningkatan kualitas hidup (Heath et al., n.d.).

8.3. Aplikasi Klinis

Kemoterapi:

- Aplikasi: Kemoterapi digunakan secara luas untuk berbagai jenis kanker, termasuk leukemia, limfoma, kanker payudara, paru-paru, kolorektal, dan banyak lagi.
- Contoh: Penggunaan kombinasi obat kemoterapi (misalnya, CHOP untuk limfoma non-Hodgkin, FOLFOX untuk kanker kolorektal) (Abdullahi, 2021).

Radioterapi:

- Aplikasi: Radioterapi sering digunakan untuk mengobati kanker yang terlokalisasi atau sebagai terapi adjuvan setelah bedah.
- Contoh: Radioterapi untuk kanker serviks, kanker prostat, kanker kepala dan leher.

Bedah:

- Aplikasi: Bedah adalah pilihan utama untuk kanker terlokalisasi dan untuk pengangkatan tumor primer.

- Contoh: Mastektomi untuk kanker payudara, prostatektomi untuk kanker prostat, reseksi usus untuk kanker kolorektal.

Terapi Target:

- Aplikasi: Terapi target digunakan untuk pasien dengan profil molekuler tertentu yang sesuai untuk obat yang tersedia.
- Contoh: Trastuzumab untuk kanker payudara HER2 positif, erlotinib untuk NSCLC dengan mutasi EGFR, imatinib untuk leukemia mieloid kronis dengan BCR-ABL.

Baik terapi konvensional maupun terapi target memiliki kelebihan dan kekurangan yang unik. Terapi konvensional sering efektif untuk berbagai jenis kanker dan dapat digunakan dalam kombinasi untuk meningkatkan hasil pengobatan, tetapi biasanya disertai dengan efek samping yang signifikan. Terapi target, dengan spesifisitas yang tinggi, menawarkan pendekatan yang lebih personal dan umumnya memiliki profil efek samping yang lebih baik. Namun, keterbatasan aplikasi dan biaya yang tinggi menjadi tantangan utama. Pemilihan terapi yang tepat harus mempertimbangkan karakteristik individu pasien, tipe dan stadium kanker, serta respons terhadap pengobatan. Dengan pemahaman yang mendalam tentang kedua pendekatan ini, dokter dan pasien dapat membuat keputusan pengobatan yang lebih tepat untuk mencapai hasil terbaik.

9. Kesimpulan

9.1. Ringkasan Prinsip Terapi Kanker

Pengobatan kanker melibatkan berbagai modalitas terapi yang dirancang untuk mengeliminasi sel kanker, mengurangi ukuran tumor, mencegah penyebaran lebih lanjut, dan memperpanjang serta meningkatkan kualitas hidup pasien. Setiap modalitas terapi memiliki mekanisme aksi, kelebihan, kekurangan, dan aplikasi klinis yang spesifik. Prinsip dasar dari masing-masing modalitas terapi adalah sebagai berikut:

1. Bedah:

- **Indikasi:** Digunakan terutama untuk kanker terlokalisasi yang dapat diangkat sepenuhnya. Juga digunakan untuk tujuan paliatif dan debulking.
- **Tujuan:** Mengangkat tumor sepenuhnya atau sebagian untuk mengurangi gejala dan mempermudah terapi tambahan.
- **Kelebihan:** Dapat memberikan hasil kuratif pada tahap awal, memungkinkan pengangkatan langsung tumor.
- **Kekurangan:** Invasif, membutuhkan waktu pemulihan yang lama, dan risiko komplikasi pasca bedah seperti infeksi dan pendarahan.

2. Radioterapi:

- **Indikasi:** Digunakan untuk mengobati kanker terlokalisasi atau sebagai terapi adjuvan setelah bedah.
- **Tujuan:** Menghancurkan sel kanker dengan radiasi energi tinggi, sering kali digunakan bersama dengan kemoterapi.
- **Kelebihan:** Dapat ditargetkan langsung pada tumor, mengurangi risiko kerusakan jaringan sehat.
- **Kekurangan:** Efek samping lokal seperti dermatitis radiasi dan risiko kanker sekunder.

3. Kemoterapi:

- Indikasi: Digunakan untuk berbagai jenis kanker, baik yang terlokalisasi maupun yang telah menyebar.
- Tujuan: Membunuh sel kanker yang membelah cepat, dapat digunakan sebagai terapi neoadjuvan, adjuvan, atau paliatif.
- Kelebihan: Efektivitas luas dan dapat digunakan dalam kombinasi dengan bedah dan radioterapi.
- Kekurangan: Efek samping signifikan seperti anemia, infeksi, dan kerontokan rambut.

4. Imunoterapi:

- Indikasi: Digunakan untuk berbagai jenis kanker, sering kali pada pasien dengan profil molekuler tertentu.
- Tujuan: Memperkuat sistem kekebalan tubuh untuk mengenali dan melawan sel kanker.
- Kelebihan: Spesifisitas tinggi, efek samping lebih sedikit dibandingkan kemoterapi.
- Kekurangan: Resistensi, biaya tinggi, dan keterbatasan aplikasi pada pasien dengan biomarker spesifik.

5. Terapi Target:

- Indikasi: Digunakan untuk pasien dengan kanker yang memiliki target molekuler spesifik seperti mutasi EGFR atau overekspresi HER2.
- Tujuan: Menargetkan komponen molekuler spesifik dari sel kanker, mengurangi efek samping pada sel sehat.
- Kelebihan: Efek samping lebih sedikit, spesifisitas tinggi.
- Kekurangan: Resistensi, biaya tinggi, keterbatasan aplikasi pada pasien dengan biomarker spesifik.

9.2. Tantangan dan Prospek Masa Depan

Meskipun telah banyak kemajuan dalam pengobatan kanker, masih ada sejumlah tantangan yang harus diatasi. Tantangan ini meliputi resistensi obat, efek samping yang signifikan, keterbatasan

dalam deteksi dini, dan akses terhadap perawatan. Namun, dengan penelitian dan teknologi yang terus berkembang, prospek masa depan dalam pengobatan kanker sangat menjanjikan.

9.2.1. Tantangan dalam Pengobatan Kanker

Resistensi Obat:

- Deskripsi: Sel kanker sering mengembangkan mekanisme untuk menghindari efek obat, yang mengakibatkan resistensi terhadap terapi yang ada.
- Solusi: Pengembangan kombinasi terapi dan terapi baru yang menargetkan berbagai jalur molekuler untuk mengatasi resistensi.

Efek Samping:

- Deskripsi: Efek samping dari terapi konvensional seperti kemoterapi dan radioterapi dapat signifikan, mempengaruhi kualitas hidup pasien.
- Solusi: Penelitian lebih lanjut dalam terapi target dan imunoterapi yang memiliki profil efek samping yang lebih baik, serta penggunaan teknologi baru seperti proton therapy untuk mengurangi kerusakan pada jaringan sehat.

Deteksi Dini:

- Deskripsi: Deteksi dini kanker sangat penting untuk hasil pengobatan yang lebih baik, namun banyak kanker didiagnosis pada tahap lanjut.
- Solusi: Pengembangan teknik deteksi dini yang lebih sensitif dan spesifik seperti liquid biopsy dan biomarker molekuler.

Akses terhadap Perawatan:

- Deskripsi: Akses terhadap terapi canggih sering kali terbatas oleh faktor biaya dan ketersediaan di berbagai wilayah.
- Solusi: Upaya global untuk menyediakan akses yang lebih luas terhadap pengobatan kanker melalui program subsidi, penelitian kolaboratif, dan peningkatan kapasitas fasilitas kesehatan.

9.2.2. Prospek Masa Depan

Terapi Genetik dan Epigenetik:

- Deskripsi: Terapi genetik melibatkan modifikasi genetik sel kanker untuk menginduksi kematian sel atau mengubah perilaku sel kanker.
- Contoh: CRISPR-Cas9 untuk editing gen, terapi gen menggunakan virus onkolitik untuk menginfeksi dan membunuh sel kanker.
- Prospek: Potensi besar untuk pengobatan personalisasi berdasarkan profil genetik individu pasien, memungkinkan intervensi yang lebih tepat sasaran.

Nanoteknologi dalam Pengobatan Kanker:

- Deskripsi: Penggunaan nanopartikel untuk pengiriman obat langsung ke sel kanker, mengurangi efek samping dan meningkatkan efektivitas terapi.
- Contoh: Nanopartikel liposom yang mengantarkan obat kemoterapi, nanopartikel yang dikonjugasikan dengan antibodi untuk target spesifik.
- Prospek: Meningkatkan spesifisitas dan efisiensi pengobatan kanker, serta membuka jalan bagi terapi kombinasi yang lebih efektif.

Imunoterapi Generasi Baru:

- Deskripsi: Pengembangan lebih lanjut dalam imunoterapi termasuk vaksin kanker, terapi sel T CAR-T yang lebih canggih, dan kombinasi imunoterapi dengan modalitas lain.
- Contoh: Vaksin neoantigen untuk merangsang respon imun spesifik terhadap mutasi kanker, CAR-T cells yang dimodifikasi untuk mengatasi resistensi.
- Prospek: Peningkatan efikasi dan perluasan aplikasi imunoterapi untuk berbagai jenis kanker.

Liquid Biopsy dan Pemantauan Minimal Invasif:

- Deskripsi: Liquid biopsy memungkinkan deteksi DNA tumor sirkulasi (ctDNA) dan sel tumor sirkulasi (CTC) dalam darah pasien untuk diagnosis dan pemantauan terapi.

- Contoh: Penggunaan ctDNA untuk mendeteksi mutasi EGFR pada kanker paru-paru, pemantauan CTC untuk respons terhadap terapi.
- Prospek: Metode minimal invasif untuk deteksi dini, monitoring respons terapi, dan deteksi kekambuhan kanker, yang dapat meningkatkan hasil pengobatan dan mengurangi beban pasien.

Pengembangan Terapi Kombinasi:

- Deskripsi: Penggunaan kombinasi berbagai modalitas terapi untuk meningkatkan efektivitas pengobatan dan mengatasi resistensi.
- Contoh: Kombinasi imunoterapi dengan kemoterapi, radioterapi, atau terapi target untuk sinergi pengobatan.
- Prospek: Meningkatkan hasil pengobatan melalui pendekatan multimodal yang terkoordinasi.

Medikasi Presisi dan Terapi Personal:

- Deskripsi: Pengobatan kanker yang disesuaikan dengan profil genetik dan molekuler individu pasien untuk mencapai hasil yang lebih baik.
- Contoh: Analisis genom pasien untuk memilih terapi yang paling efektif, penggunaan biomarker untuk menentukan prognosis dan respons terhadap terapi.
- Prospek: Personalisasi pengobatan yang lebih efektif dan minim efek samping, serta peningkatan hasil pengobatan dengan pendekatan yang lebih spesifik.

Terapi Biologis dan Agen Biologis Baru:

- Deskripsi: Pengembangan agen biologis baru seperti antibodi monoklonal, sitokin, dan peptida untuk mengatasi kanker.
- Contoh: Penggunaan antibodi bispesifik untuk menargetkan dua antigen sekaligus, pengembangan peptida antitumor untuk menginduksi apoptosis.
- Prospek: Terapi yang lebih spesifik dan efisien, dengan potensi untuk mengatasi berbagai jenis kanker yang sulit diobati dengan terapi konvensional.

Prospek masa depan dalam pengobatan kanker sangat menjanjikan, dengan berbagai inovasi teknologi dan penelitian yang sedang berlangsung. Terapi genetik, nanoteknologi, imunoterapi generasi baru, liquid biopsy, dan pengembangan terapi kombinasi serta medikasi presisi merupakan beberapa arah yang menjanjikan untuk meningkatkan pengobatan kanker di masa depan. Dengan terus berinvestasi dalam penelitian dan pengembangan, diharapkan bahwa kita dapat mengatasi tantangan yang ada dan mencapai kemajuan yang lebih besar dalam melawan kanker, memberikan harapan dan hasil yang lebih baik bagi pasien di seluruh dunia.

Referensi

- Abdullahi, U. (2021). Cancer Chemotherapy: A Review Update of the Mechanisms of Actions, Prospects and Associated Problems. *Biomed Natural and Applied Science*, 01(01), 1–10. <https://www.researchgate.net/publication/358970276>
- Acker, G., Hashemi, S. M., Fuellhase, J., Kluge, A., Conti, A., Kufeld, M., Kreimeier, A., Loebel, F., Kord, M., Sladek, D., Stromberger, C., Budach, V., Vajkoczy, P., & Senger, C. (2020). Efficacy and safety of CyberKnife radiosurgery in elderly patients with brain metastases: A retrospective clinical evaluation. *Radiation Oncology*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s13014-020-01655-8>
- Al Mousa, A., Abu-Hijlih, R., Salem, A., Sultan, I., Mula-Hussain, L., Ismael, T., & Mohamad, I. (2017). Induction methotrexate, cisplatin, and 5-fluorouracil versus cisplatin and 5-fluorouracil followed by radiotherapy in pediatric nasopharyngeal carcinoma: A retrospective analysis in a tertiary cancer center. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 39(8), e437–e442. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000000933>
- Ambring, A., Björholt, I., Lesén, E., Stierner, U., & Odén, A. (2013). Treatment with sorafenib and sunitinib in renal cell cancer: A Swedish register-based study. *Medical Oncology*, 30(1). <https://doi.org/10.1007/s12032-012-0331-8>
- Amit, D., Shrikhande, V. N., Adhao, V. S., & Chavan, P. P. (2013). APOPTOSIS: A DRUG DESIGN IN CHEMOTHERAPY. *International Journal of Pharmaceutical Innovations*, 3(2), 52–57. <http://www.ijpi.org>
- Anand, U., Dey, A., Chandel, A. K. S., Sanyal, R., Mishra, A., Pandey, D. K., De Falco, V., Upadhyay, A., Kandimalla, R., Chaudhary, A., Dhanjal, J. K., Dewanjee, S., Vallamkondu, J., & Pérez de la Lastra, J. M. (2023). Cancer chemotherapy and beyond: Current status, drug candidates, associated risks and progress in targeted therapeutics. In *Genes and Diseases* (Vol. 10, Issue 4, pp. 1367–1401). KeAi Communications Co. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2022.02.007>
- Anderson, C., Nichols, H. B., House, M., & Sandler, D. P. (2019). Risk versus Benefit of Chemoprevention among Raloxifene and Tamoxifen Users with a Family History of Breast

Cancer. *Cancer Prevention Research*, 12(11), 801–808. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-19-0021>

Ankit Verma, Arvindra Rawat, Vaishnavi Sahu, Yogendra Chaurasia, Amit Kumar, Swati Rathore, & Richa Tripathi. (2024). Current advances in cancer treatment: A comprehensive review of therapeutic strategies and emerging innovations. *World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences*, 18(1), 274–282. <https://doi.org/10.30574/wjbphs.2024.18.1.0204>

Awasthi, R., Maier, H. J., Zhang, J., & Lim, S. (2023). Kymriah® (tisagenlecleucel)—An overview of the clinical development journey of the first approved CAR-T therapy. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, 19(1). <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2210046>

Boyer, M., N S, M. A., Rodríguez-Abreu, D., Park, K., Ho Lee, D., Çiçin, I., Fulden Yumuk, P., Orlandi, F. J., Leal, T. A., Molinier, O., Soparattanapaisarn, N., Langleben, A., Califano, R., Medgyasszay, B., Hsia, T.-C., Otterson, G. A., Xu, L., Piperdi, B., Samkari, A., & Reck, M. (2021). Pembrolizumab Plus Ipilimumab or Placebo for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ‡ 50%: Randomized, Double-Blind Phase III KEYNOTE-598 Study. *J Clin Oncol*, 39, 2327–2338. <https://doi.org/10.1200/JCO.20>

Cantadori, L. O., Gaiolla, R. D., & Nunes-Nogueira, V. D. S. (2022). Effect of bortezomib on the treatment of multiple myeloma: a systematic review protocol. In *BMJ Open* (Vol. 12, Issue 6). BMJ Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061808>

Chargari, C., Deutsch, E., Blanchard, P., Gouy, S., Martelli, H., Guérin, F., Dumas, I., Bossi, A., Morice, P., Viswanathan, A. N., & Haie-Meder, C. (2019). Brachytherapy: An overview for clinicians. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69(5), 386–401. <https://doi.org/10.3322/caac.21578>

Chaubal, R., Gardi, N., Joshi, S., Pantvaidya, G., Kadam, R., Hawaldar, R., Talker, E., Chitra, J., Gera, P., Bhatia, D., Gurav, M., Shetty, O., Desai, S., Krishnan, N. M., Nair, N., Dutt, A., Panda, B., Gupta, S., & Badwe, R. (2024). Surgical tumour resection deregulates Hallmarks of Cancer in resected tissue and the 1 surrounding microenvironment Running Title: Molecular Effects of Tumour Resection. *Clinical Research Secretariat*. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-23-0265/3419046/mcr-23-0265.pdf>

- Chiron, M., Bagley, R. G., Pollard, J., Mankoo, P. K., Henry, C., Vincent, L., Geslin, C., Baltes, N., & Bergstrom, D. A. (2014). Differential antitumor activity of aflibercept and bevacizumab in patient-derived xenograft models of colorectal cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, *13*(6), 1636–1644. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-13-0753>
- Chouaïd, C., Baize, N., & Monnet, I. (2020). Second-line therapy for disseminated small-cell lung cancer: Optimal management remains to be defined. In *Translational Lung Cancer Research* (Vol. 9, Issue 5, pp. 1732–1735). AME Publishing Company. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-362>
- Das, A., Dehingia, K., Ray, N., & Sarmah, H. K. (2023). Stability analysis of a targeted chemotherapy-cancer model. *Mathematical Modelling and Control*, *3*(2), 116–126. <https://doi.org/10.3934/mmc.2023011>
- Debela, D. T., Muzazu, S. G. Y., Heraro, K. D., Ndalama, M. T., Mesele, B. W., Haile, D. C., Kitui, S. K., & Manyazewal, T. (2021). New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. In *SAGE Open Medicine* (Vol. 9). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/20503121211034366>
- Dhar, R., Seethy, A., Singh, S., Pethusamy, K., Srivastava, T., Talukdar, J., Rath, G. K., & Karmakar, S. (2021). Cancer immunotherapy: Recent advances and challenges. In *Journal of Cancer Research and Therapeutics* (Vol. 17, Issue 4, pp. 834–844). Wolters Kluwer Medknow Publications. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_1241_20
- Dohner, H., Symeonidis, A., Deeren, D., Demeter, J., Sanz, M. A., Anagnostopoulos, A., Esteve, J., Fiedler, W., Porkka, K., Kim, H. J., Lee, J. H., Usuki, K., D’Ardia, S., Won Jung, C., Salamero, O., Horst, H. A., Recher, C., Rousselot, P., Sandhu, I., ... Ottmann, O. G. (2021). Adjunctive Volasertib in Patients with Acute Myeloid Leukemia not Eligible for Standard Induction Therapy: A Randomized, Phase 3 Trial. *HemaSphere*, *5*(8), E617. <https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000617>
- Fanotto, V., Salani, F., Vivaldi, C., Scartozzi, M., Ribero, D., Puzzoni, M., Montagnani, F., Leone, F., Vasile, E., Bencivenga, M., De Manzoni, G., Basile, D., Fornaro, L., Masi, G., & Aprile, G. (2023). Primary Tumor Resection for Metastatic Colorectal, Gastric and Pancreatic Cancer

Patients: In Search of Scientific Evidence to Inform Clinical Practice. In *Cancers* (Vol. 15, Issue 3). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cancers15030900>

Freedman, R. A., Caswell-Jin, J. L., Hassett, M., Somerfield, M. R., & Giordano, S. H. (2024). Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer—Cyclin-Dependent Kinase 4 and 6 Inhibitors: ASCO Guideline Rapid Recommendation Update. *Journal of Clinical Oncology*, *42*(18), 2233–2235. <https://doi.org/10.1200/JCO.24.00886>

Fuentes-Garí, M., Misener, R., Pefani, E., García-Münzer, D., Kostoglou, M., Georgiadis, M. C., Panoskaltis, N., Pistikopoulos, E. N., & Mantalaris, A. (2015). Cell cycle model selection for leukemia and its impact in chemotherapy outcomes. In *Computer Aided Chemical Engineering* (Vol. 37, pp. 2159–2164). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63576-1.50054-6>

Garcia, J., Hurwitz, H. I., Sandler, A. B., Miles, D., Coleman, R. L., Deurloo, R., & Chinot, O. L. (2020). Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. In *Cancer Treatment Reviews* (Vol. 86). W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102017>

Ge, P., & Wu, Y. (2024). Chemotherapy combined with targeted therapy and immunotherapy is an option in advanced biliary tract cancer. In *Therapeutic Advances in Gastroenterology* (Vol. 17). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/17562848241234509>

Ghazal, H., Waqar, A., Yaseen, F., Shahid, M., Sultana, M., Tariq, M., Bashir, M. K., Tahseen, H., Raza, T., & Ahmad, F. (2024). Role of nanoparticles in enhancing chemotherapy efficacy for cancer treatment. *Next Materials*, *2*, 100128. <https://doi.org/10.1016/j.nxmater.2024.100128>

Gibbs, I. C., & Loo, B. W. (2010). CyberKnife Stereotactic Ablative Radiotherapy for Lung Tumors. *Technology in Cancer Research and Treatment*, *9*(6), 592–597. www.tcr.org

Goldhirsch, A., Piccart, M., Procter, M., De Azambuja, E., Weber, H., Untch, M., Smith, I. E., Gianni, L., Jackisch, C., Cameron, D., Bell, R., Dowsett, M., Gelber, R. D., Leyland-Jones, B., & Baselga, J. (2012). Hera Trial: 2 Years Versus 1 Year of Trastuzumab After Adjuvant Chemotherapy in Women with Her2-Positive Early Breast Cancer at 8 Years of Median Follow up. *Annals of Oncology*, *23*, ix2. [https://doi.org/10.1016/s0923-7534\(20\)34333-7](https://doi.org/10.1016/s0923-7534(20)34333-7)

- Gurler, F. (2023). Real-World Outcomes of Second-Line Treatment in Sensitive Relapsed Small-Cell Lung Cancer: A Multicenter Retrospective Cohort Study. *Eurasian Journal of Medical Investigation*, 321–328. <https://doi.org/10.14744/ejmi.2023.67472>
- Ha, H., Keam, B., Ock, C. Y., & Heo, D. S. (2020). Efficacy of cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin for adenoid cystic carcinoma, and their relationship with the pre-chemotherapy tumor growth rate. *Chinese Clinical Oncology*, 9(2), 15. <https://doi.org/10.21037/cco.2020.03.07>
- Haddad, T. C., Suman, V. J., D'Assoro, A. B., Carter, J. M., Giridhar, K. V., McMenomy, B. P., Santo, K., Mayer, E. L., Karuturi, M. S., Morikawa, A., Marcom, P. K., Isaacs, C. J., Oh, S. Y., Clark, A. S., Mayer, I. A., Keyomarsi, K., Hobday, T. J., Peethambaram, P. P., O'Sullivan, C. C., ... Goetz, M. P. (2023). Evaluation of Alisertib Alone or Combined with Fulvestrant in Patients with Endocrine-Resistant Advanced Breast Cancer: The Phase 2 TBCRC041 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology*, 9(6), 815–824. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.7949>
- Heath, E. I., Thakur, A., Chen, W., Hwang, C., Paller, C. J., Cackowski, F. C., Boerner, J. L., Heilbrun, L., Smith, M. P., Schalk, D. L., Schienschang, A., Whitaker, S. A., Polend, A., Smith, D., Vaishampayan, U. N., Dickow, B., & Lum, L. G. (n.d.). *Race-related Differences in Sipuleucel-T Response Among Men with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer*. <https://doi.org/10.1158/2767-9764.CRC-24-0112/3461283/crc-24-0112.pdf>
- Hoff, F. W., Banerjee, R., Khan, A. M., McCaughan, G., Wang, B., Wang, X., Roose, J., Anderson, L. D., Cowan, A. J., Rajkumar, S. V., & Kaur, G. (2024). Once-weekly versus twice-weekly bortezomib in newly diagnosed multiple myeloma: a real-world analysis. *Blood Cancer Journal*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01034-6>
- Hunis, A. P. (2022). General Principles of Medical Cancer Treatment. *Journal of Internal Medicine and Emergency Research*. [https://doi.org/10.37191/maps-ci-2582-7367-3\(2\)-044](https://doi.org/10.37191/maps-ci-2582-7367-3(2)-044)
- Ibrahim, I., & Al-Shemmary, H. (n.d.). *Cytotoxic Effect of Vincristine and Paclitaxel on the Normal Human Lymphocytes*. <https://www.researchgate.net/publication/345508766>

- Jang, T. W., Oak, C. H., Chang, H. K., Suo, S. J., & Jung, M. H. (2009). EGFR and KRAS mutations in patients with adenocarcinoma of the lung. *Korean Journal of Internal Medicine*, 24(1), 48–54. <https://doi.org/10.3904/kjim.2009.24.1.48>
- Kats, D., Ricker, C. A., Berlow, N. E., Noblet, B., Nicolle, D., Mevel, K., Branchereau, S., Judde, J.-G., Stiverson, C. D., Stiverson, C. L., Svalina, M. N., Settlemeyer, T., Matlock, K., Lathara, M., Mussini, C., Geller, J. I., Noakes, C., Sloma, I., Bharathy, N., ... Keller, C. (n.d.). *Volasertib preclinical activity in high-risk hepatoblastoma*. www.oncotarget.com
- Katta, B., Vijayakumar, C., Dutta, S., Dubashi, B., & Nelamangala Ramakrishnaiah, V. P. (2023a). The Incidence and Severity of Patient-Reported Side Effects of Chemotherapy in Routine Clinical Care: A Prospective Observational Study. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.38301>
- Katta, B., Vijayakumar, C., Dutta, S., Dubashi, B., & Nelamangala Ramakrishnaiah, V. P. (2023b). The Incidence and Severity of Patient-Reported Side Effects of Chemotherapy in Routine Clinical Care: A Prospective Observational Study. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.38301>
- Kemikler, G. (2019). History of brachytherapy. *Turk Onkoloji Dergisi*, 34, 1–10. <https://doi.org/10.5505/tjo.2019.1>
- Koka, K., Verma, A., Dwarakanath, B. S., & Papineni, R. V. L. (2022). Technological Advancements in External Beam Radiation Therapy (EBRT): An Indispensable Tool for Cancer Treatment. In *Cancer Management and Research* (Vol. 14, pp. 1421–1429). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S351744>
- Kutsaev, S. V., Agustsson, R., Boucher, S., Kaneta, K., Smirnov, A. Y., Yu, V., Li, A., & Sheng, K. (2022). LINEAR ACCELERATOR FOR DEMONSTRATION OF X-RAY RADIOTHERAPY WITH FLASH EFFECT. *Proceedings - Linear Accelerator Conference, LINAC*, 244–247. <https://doi.org/10.18429/JACoW-LINAC2022-MOPORI09>
- Ladbury, C., Pennock, M., Yilmaz, T., Ankrah, N. K., Andraos, T., Gogineni, E., Kim, G. G. Y., Gibbs, I., Shih, H. A., Hattangadi-Gluth, J., Chao, S. T., Pannullo, S. C., Slotman, B., Redmond, K. J., Lo, S. S., & Schulder, M. (2024). Stereotactic Radiosurgery in the

Management of Brain Metastases: A Case-Based Radiosurgery Society Practice Guideline. In *Advances in Radiation Oncology* (Vol. 9, Issue 3). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2023.101402>

Le, D. T., Bui, L. T., Nguyen, C. Van, Do, K. H., Tran, G. Le, & Do, T. A. (2023). Neoadjuvant Doxorubicin-Paclitaxel Combined Chemotherapy in Patients with Inoperable Stage III Breast Cancer: A Retrospective Cohort Study with 10 Years of Follow-Up in Vietnam. *Oncology and Therapy*, *11*(3), 327–341. <https://doi.org/10.1007/s40487-023-00233-8>

Li, Y., Ma, J., Qin, X. H., & Hu, C. Y. (2022). The efficacy and safety of dutasteride and finasteride in patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and meta-analysis. In *Translational Andrology and Urology* (Vol. 11, Issue 3, pp. 313–324). AME Publishing Company. <https://doi.org/10.21037/tau-22-58>

Liu, X. L., Xue, H. Y., Chu, Q., Liu, J. Y., Li, J., & Das, U. N. (2020). Comparative efficacy and safety of sunitinib vs sorafenib in renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)*, *99*(13), E19570. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019570>

Louie, A. D., & Miner, T. J. (2022). Palliative surgery and the surgeon's role in the palliative care team: a review. In *Annals of Palliative Medicine* (Vol. 11, Issue 2, pp. 907–917). AME Publishing Company. <https://doi.org/10.21037/apm-20-2381>

Lyu, M., Shen, Y., Beharee, N., Lu, J., Deng, F., & Wang, J. (2020). The combined use of chemotherapy and radiotherapy with PD-1 inhibitor, pembrolizumab, in advanced cervical cancer: A case report. *OncoTargets and Therapy*, *13*, 4465–4471. <https://doi.org/10.2147/OTT.S245190>

Ma, Y.-M., Cheng, S.-X., Zhang, M.-C., Zhang, H.-Y., Gu, J.-J., Zhao, P.-P., & Ge, H. (2022a). Efficacy and optimal combination timing of chemotherapy combined with PD-1 inhibitor in advanced cervical cancer: a multicenter retrospective cohort study. *Annals of Translational Medicine*, *10*(20), 1107–1107. <https://doi.org/10.21037/atm-22-4298>

Ma, Y.-M., Cheng, S.-X., Zhang, M.-C., Zhang, H.-Y., Gu, J.-J., Zhao, P.-P., & Ge, H. (2022b). Efficacy and optimal combination timing of chemotherapy combined with PD-1 inhibitor in

advanced cervical cancer: a multicenter retrospective cohort study. *Annals of Translational Medicine*, 10(20), 1107–1107. <https://doi.org/10.21037/atm-22-4298>

Maadi, H., Soheilifar, M. H., Choi, W. S., Moshtaghian, A., & Wang, Z. (2021). Trastuzumab mechanism of action; 20 years of research to unravel a dilemma. In *Cancers* (Vol. 13, Issue 14). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/cancers13143540>

McNeish, I. A., & Monk, B. J. (2023). Is more of a good thing still a good thing? PARP inhibitor retreatment in high-grade ovarian carcinoma. In *Annals of Oncology* (Vol. 34, Issue 12, pp. 1074–1076). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.08.014>

MEHDI, S., CHAUHAN, A., & DHUTTY, A. (2023). CANCER AND NEW PROSPECTIVE TO TREAT CANCER. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 16–22. <https://doi.org/10.22159/ijcpr.2023v15i6.3078>

Meo, L., Savarese, M., Munno, C., Mirabelli, P., Ragno, P., Leone, O., & Alfieri, M. (2023). Circulating Biomarkers for Monitoring Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Children. In *Pharmaceutics* (Vol. 15, Issue 12). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15122712>

Mills, C. C., Kolb, E. A., & Sampson, V. B. (2018). Development of chemotherapy with cell-cycle inhibitors for adult and pediatric cancer therapy. In *Cancer Research* (Vol. 78, Issue 2, pp. 320–325). American Association for Cancer Research Inc. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-2782>

Mohan, G., T P, A. H., A J, J., K M, S. D., Narayanasamy, A., & Vellingiri, B. (2019). Recent advances in radiotherapy and its associated side effects in cancer—a review. *The Journal of Basic and Applied Zoology*, 80(1). <https://doi.org/10.1186/s41936-019-0083-5>

Montasser, M., Hassanin, E. M., Abdelmohsen, S. E., & Zamzam, M. L. (2018). Letrozole and Anastrozole in Early Breast Cancer Post-menopausal Patients in Oncology Department at Suez Canal University Hospital. In *Suez Canal University Medical Journal* (Vol. 21, Issue 1).

- Mortensen, C., Chua, K. C., Hammer, H. S., Nielsen, F., Pötz, O., Svenningsen, Å. F., Kroetz, D. L., & Stage, T. B. (n.d.). *Paclitaxel- and vincristine-induced neurotoxicity and drug transport in sensory neurons*. <https://doi.org/10.1101/2023.02.07.527432>
- Moy, B., Bryan, ; R, Come, S. E., Davidson, N. E., Angelo, ;, Leo, D., Gralow, J. R., Hortobagyi, G. N., Yee, D., Smith, I. E., Chavez-Macgregor, M., Nanda, R., Heather, ;, McArthur, L., Spring, L., Reeder-Hayes, K. E., Ruddy, K. J., Paul, ;, Unger, S., ... Carey, L. A. (2021). Chemotherapy and Targeted Therapy for Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That is Either Endocrine-Pretreated or Hormone Receptor-Negative: ASCO Guideline Update. In *J Clin Oncol* (Vol. 39). www.asco.org/breast-cancer-guidelines.
- Muramatsu, T., Funahashi, Y., Yamamoto, A., Sassa, N., Matsukawa, Y., & Gotoh, M. (2019). A case of advanced prostate cancer controlled for the long term by flutamide after bicalutamide failure. *Nagoya Journal of Medical Science*, *81*(4), 707–710. <https://doi.org/10.18999/nagjms.81.4.707>
- Murase, Y., Ono, H., Ogawa, K., Yoshioka, R., Ishikawa, Y., Ueda, H., Akahoshi, K., Ban, D., Kudo, A., Tanaka, S., & Tanabe, M. (2021). Inhibitor library screening identifies ispinesib as a new potential chemotherapeutic agent for pancreatic cancers. *Cancer Science*, *112*(11), 4641–4654. <https://doi.org/10.1111/cas.15134>
- O’Byrne, K. J., Koukourakis, M. I., Saunders, M. P., Salisbury, A. J., Isaacs, R., Varcoe, S., Taylor, M., Ganesan, T. S., Harris, A. L., & Talbot, D. C. (1998). Cyclophosphamide, methotrexate and infusional 5-fluorouracil (infusional CMF) in metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer*, *77*(11), 1950–1956. <https://doi.org/10.1038/bjc.1998.323>
- Olson, D. J., Eroglu, Z., Brockstein, ; Bruce, Poklepovic, A. S., Madhuri Bajaj, ;, Sunil Babu, ;, Hallmeyer, S., Velasco, M., Lutzky, J., Higgs, E., Bao, R., Carll, T. C., Labadie, B., Krausz, T., Zha, Y., Karrison, ; Theodore, Sondak, V. K., Thomas, ;, Gajewski, F., ... Luke, J. J. (2021). Pembrolizumab Plus Ipilimumab Following Anti-PD-1/L1 Failure in Melanoma. In *J Clin Oncol* (Vol. 39). <https://doi.org/10.1101/2021.03.15.458111>
- Omran, M. M., Ibrahim, A. B., Abdelfattah, R., Shouman, S. A., & Hamza, M. S. (2024). Imatinib pharmacokinetics and creatine kinase levels in chronic myeloid leukemia patients: A retrospective study. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, *49*(1), 1–10. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12988>

- implications for therapeutic response and monitoring. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 80(7), 1061–1068. <https://doi.org/10.1007/s00228-024-03675-9>
- Palmer, A., Kearton, J., & Hayman, O. (2012). A survey of the practice and management of radiotherapy linear accelerator quality control in the UK. *British Journal of Radiology*, 85(1019). <https://doi.org/10.1259/bjr/46195110>
- Psomiadou, V., Fotiou, A., & Iavazzo, C. (2022). Primary versus interval debulking surgery in the management of ovarian cancer patients, current data summary. In *Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology* (Vol. 49, Issue 4). IMR Press Limited. <https://doi.org/10.31083/j.ceog4904097>
- Quintero-Fabián, S., Arreola, R., Becerril-Villanueva, E., Torres-Romero, J. C., Arana-Argáez, V., Lara-Riegos, J., Ramírez-Camacho, M. A., & Alvarez-Sánchez, M. E. (2019). Role of Matrix Metalloproteinases in Angiogenesis and Cancer. In *Frontiers in Oncology* (Vol. 9). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01370>
- Rahaman Syed, T., & Tazib Rahaman, S. (2018). *BLEOMYCIN: AN OVERVIEW ON ANTI CANCER DRUG*. <https://www.researchgate.net/publication/325110603>
- Rouzbahani, F. N., Shirkhoda, M., Memari, F., Dana, H., Chalbatani, G. M., Mahmoodzadeh, H., Samarghandi, N., Gharagozlou, E., Hadloo, M. H. M., Maleki, A. R., Sadeghian, E., Nia, E. Z., Nia, N., Hadjilooei, F., Rezaeian, O., Meghdadi, S., Miri, S., Jafari, F., Rayzan, E., & Marmari, V. (2018). Immunotherapy a new hope for cancer treatment: A review. In *Pakistan Journal of Biological Sciences* (Vol. 21, Issue 3, pp. 135–150). Asian Network for Scientific Information. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2018.135.150>
- Rucińska, M. (2022). Combined radiotherapy and chemotherapy. *Nowotwory*, 72(5), 319–325. <https://doi.org/10.5603/NJO.2022.0051>
- Sanchez, C. E., Dowlati, E. P., Geiger, A. E., Chaudhry, K., Tovar, M. A., Bollard, C. M., & Cruz, C. R. Y. (2020). NK Cell Adoptive Immunotherapy of Cancer: Evaluating Recognition Strategies and Overcoming Limitations. In *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.09.030>

- Shahban, M., Rizwan, M. T., Nazia, N. S., Saeed, U. R., Humera, M., & Faheem, M. (2024). Evaluation of intracranial stereotactic treatment plans: a comparison study of CyberKnife and TrueBeam systems. *Journal of Radiotherapy in Practice*, 23. <https://doi.org/10.1017/S1460396924000104>
- Shilkin, E. S., Boldinova, E. O., Stolyarenko, A. D., Goncharova, R. I., Chuprov-Netochin, R. N., Smal, M. P., & Makarova, A. V. (2020). Translesion DNA Synthesis and Reinitiation of DNA Synthesis in Chemotherapy Resistance. In *Biochemistry (Moscow)* (Vol. 85, Issue 8, pp. 869–882). Pleiades journals. <https://doi.org/10.1134/S0006297920080039>
- Singh, S. P., Kulshreshtha, A., Srivastava, A. K., & Srivastava, S. K. (2021). Treatment Techniques in External Beam Radiation Therapy: A Review. *International Journal of Scientific and Research Publications (IJSRP)*, 11(9), 39–44. <https://doi.org/10.29322/ijsrp.11.09.2021.p11706>
- Smart, E., Lopes, F., Rice, S., Nagy, B., Anderson, R. A., Mitchell, R. T., & Spears, N. (2018). Chemotherapy drugs cyclophosphamide, cisplatin and doxorubicin induce germ cell loss in an in vitro model of the prepubertal testis. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19761-9>
- Stenger, T. D., & Miller, J. S. (2024). Therapeutic approaches to enhance natural killer cell cytotoxicity. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 15). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1356666>
- Sun, Y., Liu, Y., Ma, X., & Hu, H. (2021). The influence of cell cycle regulation on chemotherapy. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 13). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22136923>
- Taniguchi, H., Yamanaka, T., Sakai, D., Muro, K., Yamazaki, K., Nakata, S., Kimura, H., Ruff, P., Kim, T. W., Peeters, M., & Price, T. (2020). Efficacy of panitumumab and cetuximab in patients with colorectal cancer previously treated with bevacizumab; a combined analysis of individual patient data from aspect and wjog6510g. *Cancers*, 12(7), 1–11. <https://doi.org/10.3390/cancers12071715>

- Tutt, A. N. J., Garber, J. E., Kaufman, B., Viale, G., Fumagalli, D., Rastogi, P., Gelber, R. D., de Azambuja, E., Fielding, A., Balmaña, J., Domchek, S. M., Gelmon, K. A., Hollingsworth, S. J., Korde, L. A., Linderholm, B., Bandos, H., Senkus, E., Suga, J. M., Shao, Z., ... Geyer, C. E. (2021). Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 - or BRCA2 -Mutated Breast Cancer . *New England Journal of Medicine*, 384(25), 2394–2405. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2105215>
- Ueno, H., Hase, K., Shiomi, A., Shiozawa, M., Ito, M., Sato, T., Hashiguchi, Y., Kusumi, T., Kinugasa, Y., Ike, H., Matsuda, K., Yamada, K., Komori, K., Takahashi, K., Kanemitsu, Y., Ozawa, H., Ohue, M., Masaki, T., Takii, Y., ... Sugihara, K. (2023). Optimal bowel resection margin in colon cancer surgery: prospective multicentre cohort study with lymph node and feeding artery mapping. *The Lancet Regional Health - Western Pacific*, 33. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100680>
- Vandemaele, M., Aznar, M., Blanchard, P., Borrás, J. M., Leech, M., Aggarwal, A., & Lievens, Y. (2023). A systematic literature review of definitions and classification systems for radiotherapy innovation: A first step towards building a value-based assessment tool for radiation oncology. *Radiotherapy and Oncology*, 183. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2023.109602>
- Xue, H., Qiu, B., Wang, H., Jiang, P., Sukocheva, O., Fan, R., Xue, L., & Wang, J. (2021). Stereotactic ablative brachytherapy: Recent advances in optimization of radiobiological cancer therapy. In *Cancers* (Vol. 13, Issue 14). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/cancers13143493>
- Yamaguchi, N., Morizane, S., Yumioka, T., Iwamoto, H., Hikita, K., Sejima, T., Honda, M., & Takenaka, A. (2019). Flutamide as an alternative anti-androgen agent and predictor of the efficacy of novel androgen receptor-targeted agents. *Anticancer Research*, 39(7), 3879–3885. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13538>
- Yang, Y., & Cao, Y. (2022). The impact of VEGF on cancer metastasis and systemic disease. In *Seminars in Cancer Biology* (Vol. 86, pp. 251–261). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2022.03.011>

- Yokomizo, Y., Kawahara, T., Miyoshi, Y., Otani, M., Yamanaka, S., Teranishi, J. I., Noguchi, K., Yao, M., & Uemura, H. (2016). Efficacy of Immediate Switching from Bicalutamide to Flutamide as Second-Line Combined Androgen Blockade. *BioMed Research International*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/4083183>
- Yustianto Pribadi, S., Yuliastuti, F., & Santi Hapsari, W. (2022). Literature Review Analysis of the Side Effects of Chemotherapy in Cervical Cancer Patients in Southeast Asia. *Urecol Journal. Part G: Multidisciplinary Research*, 2(2), 93. <https://doi.org/10.53017/ujmr.207>
- Zhou, C., Khan, M. S., Saeed, S., Hassan, T., Huang, X., Sikander, M., & Khan, G. (2022). Nanoparticles in Cancer Treatment: A Narrative Review. *Proceedings of the Pakistan Academy of Sciences: Pakistan Academy of Sciences B. Life and Environmental Sciences*, 58(3), 33–50. <https://doi.org/10.53560/PPASB>