

# Etoposide (Vp-16) - Sitostatik Oral untuk Kanker Paru

Achmad Hudoyo

Bagian Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas IndonesiaUPF Paru  
Rumah Sakit Umum Pusat Persahabatan, Jakarta

## PENDAHULUAN

Pengobatan kanker paru tergantung dari jenis dan derajat kanker paru. Pada derajat atau stadium I dan II, pilihan terbaik adalah operasi. Pengobatan pada stadium III atau IV dapat berupa radioterapi dan sitostatika.

Di RSUP Persahabatan, Jakarta yang merupakan pusat rujukan untuk penyakit paru di Indonesia, hanya 11 dari 125 (< 10%) penderita kanker paru menjalani pembedahan pada tahun 1987 (stadium I dan II). Ini terjadi karena penderita datang dalam keadaan terlambat, yakni pada derajat III atau IV<sup>(1)</sup>. Pada stadium III dan IV ini hanya dapat dilakukan radioterapi atau kemoterapi atau kombinasi radioterapi dan sitostatika.

Pemberian obat sitostatika sering tidak disukai oleh penderita, karena banyak menimbulkan efek samping dan pemberiannya yang melalui infus. Selain itu bagi yang kurang mampu tentu saja merupakan hambatan utama, karena umumnya obat-obat sitostatika harganya mahal (di RSUP Persahabatan, kebanyakan penderita yang mendapat sitostatika adalah peserta Askes atau yang mendapat bantuan dari Yayasan Kanker Indonesia).

Obat sitostatika yang relatif masih baru, bernama Etoposide atau Vp-16 ini memiliki kelebihan dapat diberikan per oral yang tidak berbeda efektivitasnya dibanding pemberian per infus, sehingga mempunyai harapan lebih banyak dipilih oleh penderita kanker paru yang tidak mau menjalani pengobatan dengan cam lain.

## PENEMUAN Vp-16 SEBAGAI SITOSTATIKA

Pada mulanya, obat yang terkandung pada tumbuh-tumbuhan famili *Berberidaceae* ini digunakan oleh orang-orang Indian di Amerika dan beberapa suku di pegunungan Himalaya sebagai obat pencahar dan obat cacing. Dikenal 2 macam tumbuhan yang termasuk *Berberidaceae*, yaitu *Podophyllum pe-*

*latum* dan *Podophyllum emodi* yang mengandung zat beracun *podophyllotoxin* yang dapat membunuh cacing. Pada tahun 1966 setelah diekstraksi dan disintesis secara kimiawi didapatkan Etoposide atau Vp-16-213 yang setelah dianalisis, ternyata mempunyai efek dapat menghambat pertumbuhan sel-sel neoplastik.

Pada tahun 1973 telah dipublikasikan hasil riset fase II oleh organisasi riset kanker Eropa yang telah berhasil menggunakan obat ini untuk pengobatan stadium lanjut leukemia akut. Selain itu dilaporkan juga obat ini dapat digunakan untuk kanker-kanker lain, seperti Hodgkin's, melanoma, payudara, testis, tiroid dan kanker ginjal<sup>(1)</sup>. Obat ini belum digunakan untuk terapi kanker paru, sampai Tucker dick melaporkan keberhasilannya mengobati kanker paru jenis sel kecil<sup>(3)</sup>.

## KOMPOSISI DAN MEKANISME KERJA

Etoposide atau Vp-16 adalah derivat semisintetik dari *podophyllotoxin* yang mempunyai rumus kimia C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>O<sub>13</sub> dengan berat molekul 588,57. Obat ini berupa bubuk atau kristal putih, larut dalam kloroform atau metanol dan sedikit larut dalam alkohol<sup>(2)</sup>.

Mekanisme kerja *podophyllotoxin* seperti *colchicine* dan *vinca alkaloids*, yaitu menghambat metaphase sel-sel kanker. Awal aksi kerjanya mengganggu sistem enzimatik DNA<sup>(4,5)</sup>.

## DOSIS DAN CARA PEMBERIAN ETOPOSIDE ORAL

Dosis per oral yang dianjurkan 50 mg/m<sup>2</sup> per hari, dengan dosis ini bioavailabilitas yang dicapai cukup besar (91 – 96%). Setiap siklus diberikan selama 21 hari. Siklus berikutnya diberikan pada hari ke-28. Dengan cara ini konsentrasi minimal dalam plasma cukup dapat dipertahankan sebesar 1 ug/ml<sup>(6)</sup>.

Untuk memantau efek samping pada sistem hemopoetik dilakukan pemeriksaan setiap minggu berupa pemeriksaan Hb,

leukosit dan trombosit. Bila toleransi cukup baik, siklus dapat diulang sampai 6 kali ( $\pm$  6 bulan), atau 1 sekuen. Selanjutnya sekuen inipun dapat diulang sampai seberapa mampu penderita menerimanya.

#### PEMBERIAN ETOPOSIDE PADA KANKER PARU

Etoposide per oral dapat diberikan pada kanker paru, baik karsinoma sel kecil (*small cell carcinoma*) maupun bukan sel kecil (*non small cell carcinoma*); dapat sebagai obat tunggal maupun kombinasi dengan obat sitostatika lainnya.

Kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK) merupakan jenis kanker paru yang paling ganas, karena sifatnya yang mempunyai pertumbuhan dan metastasis paling cepat. Apabila kanker paru jenis sel kecil ini dibiarkan, secara statistik rata-rata umur penderita hanya  $\pm$  3 bulan. Kanker jenis ini mempunyai sifat sangat sensitif terhadap pemberian kemoterapi, jadi apabila diberikan pengobatan dengan sitostatika akan memberikan respon yang baik dan akan meningkatkan kualitas hidup serta daya tahan hidup penderita.

Dari beberapa penelitian telah dibuktikan pemberian etoposide oral memberikan manfaat pada pengobatan terhadap kanker paru jenis karsinoma sel kecil ini. Pemberian etoposide oral yang dikombinasi dengan obat lain memberi respon sebesar 51 – 82%, sedang etoposide oral sebagai obat tunggal memberi respon 23 – 80%<sup>(6,7)</sup>.

Smit dkk<sup>(8)</sup> dalam penelitiannya terhadap penderita KPKSK yang berumur lebih dari 70 tahun dan mendapat etoposide oral sebanyak 12 siklus mendapatkan *response rate* sebesar 71% serta angka rata-rata daya tahan hidup 9 bulan bagi penderita kanker yang menyebar, serta 16 bulan bagi penderita dengan kanker yang masih terbatas.

Pemberian sitostatika untuk karsinoma paru jenis bukan sel kecil memang masih kontroversial. Kanker paru jenis ini pada stadium III dan IV, secara statistik sisa umur penderita  $\pm$  6 bulan, jarang yang dapat bertahan hidup sampai 1 tahun. Pemberian radioterapi maupun kemoterapi tidak banyak mengubah angka tahan hidup ini, tetapi pada penderita dengan kanker yang belum tumbuh besar dan menyebar pemberian kemoterapi dapat memberi harapan.

Davis dkk<sup>(9)</sup> mengobati 39 penderita kanker paru jenis ini dengan kombinasi sitostatika yang mengandung etoposide, mendapatkan respon sebesar 39% dan angka tengah tahan hidup sebesar 340 hari atau > 11 bulan. Peneliti-peneliti lain yang menggunakan etoposide oral sebagai obat tunggal mendapatkan *response rate* sebesar 7 – 27%<sup>(6,7)</sup>.

#### EFEK SAMPING

Seperti obat-obat sitostatika lainnya, etoposide yang diberikan secara oral juga memberi efek samping, akan tetapi karena diberikan dengan dosis rendah maka efek samping yang terjadi tidak begitu akut. Dari penelitian terhadap 341 kasus yang mendapat etoposide oral di jumpai efek samping sebagai berikut: alopesia (67,5%), anoreksia (41,1%), mual (38,1%), vomitus (12,6%), diare (6,7%), stomatitis (6,2%), malaise (13,5%), demam (4,7%), *rash* (3,2%) dan neuropati puffer

#### KESIMPULAN

Etoposide atau Vp-16 adalah sitostatika baru yang dapat digunakan untuk kanker paru. Obat ini dapat diberikan secara oral sehingga mempunyai kelebihan dibanding sitostatika lainnya, dan memungkinkan lebih banyak diterima oleh penderita-penderita kanker pant stadium lanjut di Indonesia.

#### KEPUSTAKAAN

1. Anwar Jusuf. Kanker Pam, Diagnosis dan Terapi. Dalam Faisal J. dkk (Eds) Pulmonologi Klinik. Bagian Pulmonologi FKUI, 1992.
2. Anti Tumor Agent. Laster, Etoposide preparation. Nippon Kayaku Co Ltd.
3. Tucker RO, Ferguson A, Van Wyk C. et al. Chemotherapy of small cellCaof the lung with Vp-16-231. Cancer 1978; 41: 1710-4.
4. Wozniak AJ, Ross WE. DNA Damage as basic for H dimethyl of epipodophylotoxin cytotoxicity. Cancer Res 1983; 43: 120-4.
5. GriederA, MaurerR, Stahelin H. Effect of an epipodophylotoxin derivate on macromolecular synthesis and mitosis in mastocytoma cells in vitro. Cancer Res 1974; 34: 1788-93.
6. Greco AF. Chronic Oral Etoposide. Bristol Myers Squibb Co, 1991.
7. Oral Etoposide Low Dose Administration. Nippon Kayaku, 1993.
8. Smit EF, Comey DN, Harford P et al. A phase II study oral etoposide in elderly patients with small cell lung cancer. Thorax 1989; 44: 631-3.
9. Davis S, Tonato N, Crino L, Colozza MA et al. Cisplatin, etoposide and mitomycin in the treatment of non-small cell Ca of the lung. Cancer 1986; 58: 1018-9.

