



Strategi Pencegahan Sindrom *Hand-foot* yang Diinduksi *Capecitabine*

Capecitabine, yang merupakan fluoropyrimidine oral adalah prodrug 5-FU yang diabsorpsi secara lengkap dalam saluran cerna dan diaktifkan dalam jaringan tumor. *Capecitabine* menyerupai kerja infus kontinu 5-FU dan menjadi bagian dari kemoterapi untuk berbagai keganasan termasuk kanker kolorektal, kanker gaster, dan kanker payudara. Obat ini biasanya ditoleransi dengan baik karena tidak adanya pajanan 5-FU sistemik tetapi dapat menyebabkan efek samping.

Sindrom *hand-foot* merupakan efek samping yang paling sering dijumpai pada kemoterapi yang mengandung *capecitabine*. Nama lain sindrom *hand-foot* adalah eritrodisestesia palmar plantar, eritema palmar plantar, eritema akral, dan reaksi Burgdorf. Tingkat keparahan gejala sindrom *hand-foot* tergantung dosis obat, konsentrasi puncak, dan dosis kumulatif total. Sindrom *hand-foot* dapat menyebabkan terapi dihentikan atau dosis diturunkan, dan mempengaruhi kualitas hidup serta efikasi terapi.

Beberapa uji klinik telah mengevaluasi obat-obat seperti *pyridoxine*, *urea/lactic acid* topikal, dan penghambat *cyclooxygenase-2* (COX-2) untuk tatalaksana sindrom *hand-foot* yang diinduksi *capecitabine*, namun efikasi pencegahan dan terapi tersebut masih kontroversial. *Pyridoxine* dengan berbagai dosis dilaporkan berguna untuk pencegahan dan terapi sindrom *hand-foot* karena berbagai agen seperti *capecitabine*, 5-FU, dan *docetaxel*. Studi lain melaporkan tidak ada perbedaan bermakna dalam hal insidens sindrom *hand-foot* derajat 2 atau 3 dengan *pyridoxine* 200 mg/hari atau plasebo. Dalam serial retrospektif, penggunaan *capecitabine* bersama *celecoxib* (antagonis COX-2), tampak menurunkan sindrom *hand-foot* derajat >1; tetapi studi lain justru tidak mengkonfirmasi



efek protektif *celecoxib* terhadap efek samping karena *capecitabine*.

Suatu meta-analisis dilakukan untuk menilai efikasi berbagai strategi pencegahan dan terapi sindrom *hand-foot* yang diinduksi *capecitabine*. Peneliti melakukan pencarian sistematis studi-studi yang relevan dari database *PubMed* dan *Embase*. Studi yang dimasukkan adalah pada pasien dengan *capecitabine* tunggal atau kemoterapi kombinasi mengandung *capecitabine* untuk kanker baik terapi neoadjuvan, adjuvan, atau paliatif; dengan strategi pencegahan dan terapi untuk sindrom *hand-foot* diinduksi *capecitabine*; tipe studi uji klinik acak dengan kontrol dan kohort.

Hasil meta-analisis ini:

- Terdapat 17 studi yang dianalisis (n= 2.081).
- *Celecoxib* dikaitkan dengan insidens sindrom *hand-foot* derajat ≥ 2 yang diinduksi *capecitabine* lebih rendah (RR 0,43; 95% CI 0,23-0,81).
- *Pyridoxine* dan *urea/lactic acid* topikal tidak efektif untuk mencegah sindrom *hand-foot* derajat 1, 2, 3, ≥ 1 , atau ≥ 2 yang diinduksi *capecitabine*.
- *Pyridoxine* juga tidak efektif untuk

mengobati sindrom *hand-foot* yang diinduksi *capecitabine*.

Dalam bagian diskusi disebutkan bahwa mekanisme terjadinya sindrom *hand-foot* diinduksi *capecitabine* tidak diketahui pasti, beberapa studi memiliki hipotesis bahwa sindrom *hand-foot* merupakan proses inflamasi pada tangan dan kaki yang disebabkan aktivasi COX-2; oleh karena itu penggunaan penghambat COX-2 dapat mencegah sindrom *hand-foot* diinduksi *capecitabine*. Sedangkan untuk *pyridoxine*, disebutkan dalam suatu studi bahwa insidens sindrom *hand-foot* lebih rendah dengan *pyridoxine* 400 mg kombinasi dengan *capecitabine* dibandingkan *pyridoxine* 200 mg.

Simpulan meta-analisis ini adalah *celecoxib* berpotensi efektif sebagai profilaksis (pencegahan) sindrom *hand-foot* yang diinduksi *capecitabine*. Namun, *pyridoxine* dan *urea/lactic acid* topikal tidak dikaitkan dengan penurunan insidens sindrom *hand-foot* yang diinduksi *capecitabine*. Studi skala besar dengan kualitas lebih baik masih diperlukan untuk evaluasi strategi pencegahan sindrom *hand-foot* diinduksi *capecitabine*. (HLI)

REFERENSI:

1. Huang XZ, Chen Y, Chen WJ, Zhang X, Wu CC, Wang ZN, et al. Clinical evidence of prevention strategies for capecitabine-induced hand-foot syndrome. *Int J Cancer* 2018. doi: 10.1002/ijc.31269.
2. Lassere Y, Hoff P. Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda®). *European Journal of Oncology Nursing* 2004;8:31-40.
3. Saif MW. Capecitabine and hand-foot syndrome. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(2):159-69.