

Efek Samping Kombinasi Doxorubicin dan Cyclophosphamide pada Pasien Kanker Payudara: Studi Kasus

Reza Afriano¹, Nurul Latifah², Susan Fitria Candradewi¹

¹Jurusan Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta, Indonesia

²Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Yogyakarta, Yogyakarta, Indonesia

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi dan mengelola efek samping dari kemoterapi kombinasi doxorubicin dan cyclophosphamide pada pasien kanker payudara di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta, yang dilakukan pada Juli 2024. Seorang pasien wanita berusia 71 tahun dengan diagnosis kanker payudara invasif menjalani empat siklus kemoterapi yang terdiri dari doxorubicin dan cyclophosphamide. Selama pengobatan, pasien mengalami beberapa efek samping termasuk mual, penurunan nafsu makan, hiperpigmentasi pada tepi kaki kanan, hilangnya kemampuan mengecap rasa manis dan asin, serta alopesia (rambut rontok). Data dievaluasi menggunakan metode *subjective, objective, assessment, and plan* (SOAP) dan algoritma Naranjo, yang menunjukkan bahwa sebagian besar efek samping diklasifikasikan sebagai “probable” terkait dengan terapi yang diberikan. Pengelolaan efek samping melibatkan penggunaan dexamethasone dan tropisetron sebagai profilaksis antiemetik, serta ondansetron sebagai terapi rumahan untuk mengatasi mual. Kesimpulannya, meskipun kombinasi doxorubicin dan cyclophosphamide efektif untuk pengobatan kanker payudara, pemantauan dan manajemen yang tepat terhadap efek sampingnya sangat penting untuk menjaga kualitas hidup pasien selama terapi.

Kata kunci: cyclophosphamide, doxorubicin, efek samping, kemoterapi, kanker payudara

Combination of Doxorubicin and Cyclophosphamide Induced Side Effects in a Breast Cancer Patient: a Case Study

Abstract

This study aimed to identify and manage the side effects of the chemotherapy regimen combining doxorubicin and cyclophosphamide in a breast cancer patient at PKU Muhammadiyah Yogyakarta Hospital in July 2024. The patient was a 71-year-old woman, diagnosed with invasive breast cancer who underwent four cycles of chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. During treatment, the patient experienced several side effects, including nausea, loss of appetite, hyperpigmentation at the edge of her right foot, loss of the ability to taste sweet and salty flavors, and alopecia (hair loss). Data were evaluated using the subjective, objective, assessment, and plan (SOAP) method and the Naranjo algorithm, which indicated that most side effects were classified as “probable” and related to the therapy. Side effects management involved the use of dexamethasone and tropisetron as antiemetic prophylaxis, as well as ondansetron as a home treatment for nausea. In conclusion, although the combination of doxorubicin and cyclophosphamide was effective for treating breast cancer, proper monitoring and management of side effects are crucial to maintain the patient’s quality of life during therapy.

Keywords: breast cancer, chemotherapy, cyclophosphamide, doxorubicin, side effects

Pendahuluan

Kanker payudara adalah salah satu kanker yang paling sering ditemukan pada wanita di seluruh dunia dan merupakan penyebab utama kematian akibat kanker. Global Cancer Statistics 2020 melaporkan bahwa terdapat 2,3 juta kasus baru dan 685.000 kematian akibat kanker payudara secara global pada tahun 2020.¹ Di Indonesia, kanker payudara juga menjadi jenis kanker paling umum dengan insiden 44,2 kasus per 100.000 wanita, serta menjadi penyebab kematian tertinggi dengan 18,6 per 100.000 wanita.²

Pengelolaan kanker payudara melibatkan berbagai metode, termasuk pembedahan, radioterapi, kemoterapi, dan terapi target.³ Kombinasi doxorubicin dan cyclophosphamide adalah regimen kemoterapi yang sering digunakan karena efektifitasnya dalam mengurangi kekambuhan. Namun, regimen ini sering kali disertai efek samping yang paling sering ditemukan adalah mual dan muntah, dengan angka kejadian mencapai 60–80% pada pasien yang tidak menerima profilaksis antiemetik. Namun, penggunaan antiemetik modern seperti antagonis reseptor 5-HT₃ (ondansetron) dan kortikosteroid dapat menurunkan prevalensi ini secara signifikan.⁴ Alopesia atau kerontokan rambut juga hampir selalu terjadi, dengan prevalensi sekitar 90–100% pada pasien yang menerima regimen ini.⁵ Selain itu, mielosupresi, terutama neutropenia, merupakan efek samping hematologis yang umum dengan prevalensi hingga 50–80%, terutama pada pasien tanpa penggunaan faktor stimulasi koloni granulosit,⁶ serta neuropati perifer yang dilaporkan pada sekitar 10–20% pasien.^{7,8,9} Efek samping ini berpotensi menurunkan kualitas hidup pasien, meningkatkan risiko infeksi, dan mempersulit pengobatan.

Di negara berkembang, tantangan dalam

manajemen efek samping kemoterapi lebih besar karena kurangnya data terkait toksisitas lokal dan variasi respons terhadap terapi. Faktor-faktor seperti genetik, status nutrisi, serta lingkungan sosial dan budaya juga berperan penting dalam mempengaruhi hasil terapi.⁸

Penelitian ini bertujuan untuk mengisi kesenjangan pengetahuan terkait efek samping kemoterapi pada populasi Indonesia, khususnya di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Dengan meneliti pasien lokal, hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu penyusunan pedoman pengobatan yang lebih personal dan tepat, sehingga kualitas perawatan dan hasil terapi pasien kanker payudara dapat ditingkatkan. Temuan ini juga memiliki, karena variasi respons terhadap kemoterapi mungkin terjadi di berbagai populasi, yang membutuhkan pendekatan manajemen efek samping yang lebih adaptif dan berbasis bukti.

Penelitian ini memiliki kebaruan empiris dengan mengisi kesenjangan data mengenai efek samping kemoterapi kombinasi doxorubicin dan cyclophosphamide pada populasi lokal Indonesia, khususnya pasien lansia di RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta. Secara metodologis, penggunaan metode *subjective, objective, assessment, and plan* (SOAP) dan algoritma Naranjo memberikan evaluasi terstruktur yang jarang digunakan dalam penelitian lokal. Dari segi terapan, hasil studi ini menawarkan panduan manajemen efek samping yang personal, relevan untuk praktik klinis lokal di negara berkembang. Dalam konteks spesifik, penelitian ini menggambarkan tantangan unik dalam manajemen toksisitas kemoterapi di lingkungan dengan sumber daya terbatas. Secara kontekstual dan teoritis, temuan ini memperkaya literatur global dengan menyoroti hubungan antara efek samping kemoterapi dan karakteristik pasien lokal, memberikan dasar bagi pengembangan

pedoman berbasis bukti yang lebih adaptif.

Untuk itu peneliti memutuskan untuk melakukan penelitian ini, dengan *ethical clearance* diperoleh dari Komisi Etik Penelitian Sekretariat Diklat RS PKU Yogyakarta dalam Surat Persetujuan Komite Etik bernomor 00241/KT.7.4/VII/2024.

Presentasi Kasus

Ny. S, seorang wanita berusia 71 tahun dengan tinggi badan 155 cm dan berat badan awal 56,4 kg, datang dengan keluhan benjolan pada payudara kanan. Setelah evaluasi medis, pasien didiagnosis dengan *carcinoma mammae dextra* tipe *invasive micropapillary carcinoma grade 2*. Tidak ditemukan riwayat penyakit kronis atau kanker dalam keluarga. Pasien menjalani operasi pengangkatan tumor, diikuti dengan kemoterapi adjuvan sebanyak empat siklus menggunakan kombinasi doxorubicin dan cyclophosphamide. Pemeriksaan fisik menunjukkan massa keras pada payudara kanan dengan pembesaran kelenjar getah bening aksila, namun tidak ditemukan tanda metastasis jauh.

Hasil pemeriksaan patologi makroskopik menunjukkan jaringan axillary tail seberat 482,5 gram dengan ukuran 18×12×4 cm yang ditutupi kulit berbentuk elips 18×6×0,2 cm tanpa adanya retraksi papila atau luka bekas operasi. Pada axillary tail, ditemukan sebelas buah penebalan berdiameter 0,3–0,5 cm berwarna cokelat dan konsistensi kenyal (sampel A), serta massa berukuran 1,2×1×1 cm berwarna putih kecokelatan sebagian dan cokelat dengan konsistensi kenyal (sampel B). Sampel papila juga diambil untuk pemeriksaan lebih lanjut (sampel C). Pemeriksaan mikroskopik menunjukkan sebelas limfonodus tanpa tanda metastasis. Pada jaringan *mammae*, ditemukan sarang-sarang tumor epitelial infiltratif dengan pola *micropapillary*. Sel tumor menunjukkan

atipia dengan polimorfisme sedang, inti besar hiperkromatis, dan aktivitas mitosis sedang. Tumor dengan pola serupa juga ditemukan di bawah papila.

Pasien direncanakan menjalani empat siklus kemoterapi dengan regimen doxorubicin 90 mg bolus dalam larutan NaCl 0,9% dan cyclophosphamide 900 mg dalam NaCl 0,9% 100 ml yang diberikan melalui infus selama 30 menit. Sebagai profilaksis antiemetik, pasien diberikan Dexamethasone 4 mg dan Tropisetron 5 mg secara intravena sebelum kemoterapi, serta ondansetron 8 mg dua kali sehari setelah kemoterapi. Target terapi adalah pengendalian pertumbuhan tumor, penurunan risiko kekambuhan, dan minimnya efek samping untuk menjaga kualitas hidup pasien.

Selama kemoterapi, pasien mengalami beberapa efek samping, seperti mual dan muntah yang dikelola dengan ondansetron, penurunan nafsu makan yang menyebabkan penurunan berat badan sebesar 2,3 kg (4%), hiperpigmentasi pada tepi kaki kanan yang muncul setelah siklus ketiga, serta hilangnya kemampuan mengecap rasa manis dan asin yang juga muncul setelah siklus ketiga. Alopesia terjadi sejak siklus pertama. Meskipun mengalami efek samping, pasien dapat menyelesaikan semua siklus kemoterapi sesuai jadwal tanpa penundaan.

Pembahasan

Pasien berusia 71 tahun didiagnosis dengan *carcinoma mammae dextra* tipe *invasive micropapillary carcinoma grade 2*. Setelah dilakukan operasi pengangkatan tumor, ia menjalani kemoterapi adjuvan dengan kombinasi doxorubicin dan cyclophosphamide selama empat siklus. Terapi ini dipilih karena efektivitasnya dalam menurunkan risiko kekambuhan kanker, namun diketahui memiliki efek samping yang signifikan, yang dapat

Tabel 1 Jenis dan Waktu Munculnya Efek Samping

Efek Samping	Setelah Kemoterapi yang ke-
Mual	1
Penurunan nafsu makan (penurunan berat badan)	1
Hiperpigmentasi pada tepi kaki kanan	3
Hilangnya kemampuan mengecap rasa manis dan asin	3
Alopesia	1

memengaruhi kualitas hidup pasien dan berpotensi mengganggu keberlangsungan terapi.

Efek samping yang dialami oleh Ny. S adalah mual dan penurunan nafsu makan, hiperpigmentasi pada tepi kaki kanan, hilangnya kemampuan mengecap rasa manis dan asin, serta alopesia. Detail tentang efek samping dan waktu kemunculannya dapat dilihat pada Tabel 1. Mual merupakan efek samping yang umum pada pasien yang menjalani kemoterapi dengan kombinasi doxorubicin dan cyclophosphamide, disebabkan oleh stimulasi pusat muntah di otak yang dipicu oleh kemoterapi.¹ Kondisi ini mengakibatkan penurunan nafsu makan yang signifikan, yang jika tidak dikelola dengan baik, dapat menyebabkan penurunan berat badan dan malnutrisi. Penelitian yang dilakukan oleh Jamali *et al.* menunjukkan bahwa kombinasi doxorubicin dan cyclophosphamide dapat menyebabkan berbagai gangguan pada saluran pencernaan, termasuk mual, muntah, penurunan nafsu makan, dan hiperasiditas.¹⁰ Anoreksia atau hilangnya nafsu makan juga dapat terjadi akibat efek langsung obat pada sistem saraf pusat atau sebagai respons sekunder terhadap mual, muntah, dan perubahan rasa.¹¹ Kombinasi doxorubicin dan cyclophosphamide telah banyak dilaporkan menyebabkan efek samping gastrointestinal, termasuk mual, muntah, penurunan nafsu makan, dan hiperasiditas. Sebagai contoh, penelitian yang dilakukan di United Kingdom oleh Molassiotis *et al.* (2008) menunjukkan

bahwa 70% pasien yang menjalani kemoterapi mengalami mual dan muntah akut, dengan mual tertunda yang dilaporkan pada lebih dari 50% kasus.¹² Penelitian serupa oleh Hesketh (2008) mengidentifikasi bahwa mekanisme efek ini berkaitan dengan stimulasi reseptor serotonin (5-HT₃) di area postrema otak, yang memicu refleksi muntah.¹³

Selama empat bulan menjalani kemoterapi, berat badan Ny. S menurun dari 56,4 kg menjadi 54,1 kg, atau sekitar 2–3%. Meskipun tidak drastis, penurunan berat badan ini tetap memerlukan perhatian. Penurunan berat badan lebih dari 5% dalam satu bulan selama kemoterapi dapat berdampak negatif pada prognosis pasien kanker, terkait dengan peningkatan risiko kekambuhan dan kematian.¹⁴ Penurunan berat badan akibat kemoterapi ini adalah efek samping yang kompleks, dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti mual, anoreksia, gangguan pencernaan, dan perubahan metabolisme. Efek samping kombinasi doxorubicin dan cyclophosphamide, seperti mual, muntah, mukositis, dan anoreksia, sering menyebabkan malnutrisi yang memerlukan manajemen khusus untuk mempertahankan status gizi pasien. Manajemen ini mencakup pendekatan individual berdasarkan kondisi klinis pasien, dengan dukungan nutrisi menjadi elemen kunci.^{15,16}

Untuk mengatasi mual dan muntah, pasien diberikan regimen antiemetik yang terdiri dari dexamethasone, tropisetron, dan ondansetron. Penggunaan ondansetron, antagonis reseptor 5-HT₃, sesuai dengan pedoman pengelolaan

Tabel 2 Tingkat Probabilitas Efek Samping Obat Doxorubicin dan Cyclophosphamide

Efek Samping	Skor Naranjo	Probabilitas
Mual	8	<i>Probable</i>
Penurunan nafsu makan (penurunan berat badan)	8	<i>Probable</i>
Hiperpigmentasi pada tepi kaki kanan	3	<i>Posible</i>
Hilangnya kemampuan mengecap rasa manis dan asin	3	<i>Possible</i>
Alopesia	7	<i>Probable</i>

mual dan muntah pada kemoterapi dengan risiko sedang.¹⁷ Penggunaan kombinasi ini bertujuan untuk meminimalkan risiko mual dan muntah selama dan setelah terapi, yang berpotensi mempengaruhi kualitas hidup pasien.

Setelah siklus ketiga kemoterapi, Ny. S mengalami hiperpigmentasi pada tepi kaki kanan. Hiperpigmentasi adalah efek samping yang relatif jarang pada penggunaan kombinasi doxorubicin dan cyclophosphamide, tetapi dapat muncul sebagai akibat dari kerusakan pada melanosit yang dipicu oleh terapi ini. Meskipun kondisi ini tidak berbahaya dan biasanya bersifat sementara¹⁸, perubahan warna kulit dapat menimbulkan kecemasan pada pasien. Edukasi kepada pasien mengenai kemungkinan efek samping ini sangat penting untuk mengurangi kekhawatiran serta untuk memantau kondisi kulit secara berkala selama terapi.

Ny. S juga melaporkan hilangnya kemampuan mengecap rasa manis dan asin setelah siklus ketiga. Gangguan rasa dan penciuman (*taste and smell disorders*, TSDs) adalah efek samping yang sering dilaporkan pada pasien yang menjalani kemoterapi.¹⁹ Disgeusia atau gangguan pengecap, termasuk hilangnya rasa manis dan asin, merupakan efek samping yang cukup umum pada pasien yang menjalani kemoterapi dengan doxorubicin, karena obat ini mempengaruhi sel-sel sensorik di lidah. Hilangnya kemampuan mengecap ini dapat memengaruhi asupan makanan dan nutrisi pasien, sehingga diperlukan dukungan nutrisi

yang memadai untuk memastikan pasien tetap mendapatkan asupan gizi yang cukup.

Dukungan nutrisi meliputi pemberian suplemen nutrisi oral yang kaya protein dan energi untuk pasien yang masih mampu makan tetapi memiliki asupan makanan yang tidak mencukupi. Jika asupan oral tidak memadai, nutrisi parenteral melalui selang dapat dipertimbangkan. Pada kasus malnutrisi berat atau gangguan gastrointestinal parah, pemberian nutrisi parenteral diperlukan untuk memenuhi kebutuhan kalori dan mencegah komplikasi lebih lanjut. Penambahan agen farmakologis seperti megestrol acetate dapat membantu meningkatkan nafsu makan, sementara antiemetik seperti ondansetron atau metoclopramide digunakan untuk mengendalikan mual dan muntah.^{15,16,22}

Efek samping lain yang dialami oleh Ny. S adalah rambut rontok (alopecia), yang muncul sejak siklus pertama kemoterapi. Alopecia adalah salah satu efek samping yang paling umum dan sering dikaitkan dengan kemoterapi, terutama dengan penggunaan doxorubicin. Meskipun tidak berbahaya secara fisik, kehilangan rambut dapat berdampak psikologis yang signifikan pada pasien, termasuk menurunkan rasa percaya diri dan memicu kecemasan. Dukungan psikososial sangat penting untuk membantu pasien menghadapi dampak emosional dari perubahan fisik ini selama terapi. Lebih lanjut tentang probabilitas dari tiap efek samping, dapat dilihat pada Tabel 2.

Efek samping yang ditimbulkan oleh kombinasi doxorubicin dan cyclophosphamide

secara signifikan dapat memengaruhi kualitas hidup pasien dan kepatuhan terhadap terapi. Doxorubicin, misalnya, sering menyebabkan kardiotoxikitas, mual, muntah, dan alopesia, yang dapat menurunkan kesejahteraan fisik dan emosional pasien.²¹ Di sisi lain, cyclophosphamide berkontribusi pada mielosupresi, sistitis hemoragik, dan kelelahan yang dapat memengaruhi aktivitas sehari-hari dan kemampuan pasien untuk melanjutkan terapi secara konsisten.²²

Mual dan muntah yang disebabkan oleh kombinasi kedua obat ini dilaporkan sebagai efek samping yang paling mengganggu, yang secara langsung memengaruhi kualitas hidup pasien, terutama dalam domain fisik dan emosional.²³ Meskipun demikian, intervensi yang tepat, seperti penggunaan antiemetik yang efektif, terapi pelindung seperti mesna untuk sistitis hemoragik, dan agen hematopoietik untuk mielosupresi, dapat membantu mengurangi dampak efek samping terhadap kualitas hidup dan meningkatkan kepatuhan terhadap terapi.²⁴

Kombinasi doxorubicin dan cyclophosphamide banyak digunakan dalam terapi kanker payudara karena efek sinergisnya. Namun, mekanisme kerja kedua obat ini juga menyebabkan peningkatan risiko efek samping. Doxorubicin, melalui penghambatan topoisomerase II dan pembentukan radikal bebas, menyebabkan kerusakan DNA sel kanker, tetapi juga menimbulkan stres oksidatif pada jaringan sehat, termasuk miokardium, yang dapat memicu kardiotoxikitas.²⁵ Selain itu, efek kerusakan mukosa gastrointestinal akibat stres oksidatif sering menyebabkan mual, muntah, dan mukositis.²¹

Cyclophosphamide bekerja sebagai agen alkilasi dengan menghambat replikasi DNA melalui pembentukan ikatan silang DNA. Metabolit toksiknya, seperti *acrolein*, dapat memicu sistitis hemoragik.²² Kombinasi doxorubicin dan cyclophosphamide

meningkatkan risiko efek toksik, seperti anemia dan neutropenia, yang sering diamati akibat efek mielotoksik kedua obat ini.²⁴ Oleh karena itu, pemantauan fungsi organ secara berkala dan penggunaan agen pelindung, seperti dexrazoxane dan mesna, menjadi penting dalam mencegah efek samping yang serius.

Dengan memperhatikan seluruh efek samping yang dialami, penting bagi tim medis untuk melakukan pemantauan yang ketat dan memberikan intervensi yang tepat waktu. Pemantauan cermat terhadap kondisi pasien serta penanganan segera terhadap efek samping membantu memastikan bahwa pasien dapat melanjutkan dan menyelesaikan terapi kemoterapi sesuai jadwal tanpa gangguan yang signifikan. Ini tidak hanya membantu dalam meningkatkan keberhasilan terapi tetapi juga menjaga kualitas hidup pasien selama menjalani pengobatan.

Pemantauan klinis pada pasien yang menjalani kemoterapi dengan kombinasi doxorubicin dan cyclophosphamide merupakan langkah penting untuk mendeteksi efek samping sejak dini dan memberikan intervensi yang tepat waktu. Salah satu aspek pemantauan utama adalah evaluasi parameter hematologi, seperti kadar hemoglobin, jumlah leukosit, neutrofil, dan trombosit, karena neutropenia berat dapat meningkatkan risiko infeksi. Dalam kondisi ini, pemberian profilaksis seperti faktor stimulasi koloni granulosit (*granulocyte-colony stimulating factor* [G-CSF]) sering menjadi pilihan.²⁶ Selain itu, pemantauan fungsi jantung melalui echocardiography atau MUGA dilakukan secara berkala untuk mendeteksi potensi kardiotoxikitas yang terkait dengan doxorubicin.

Aspek lain yang perlu diperhatikan adalah penilaian status nutrisi menggunakan alat seperti *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) atau *Nutritional Risk Screening* (NRS) 2002, serta pemeriksaan albumin

serum. Pemantauan efek gastrointestinal, seperti mual, muntah, dan diare, juga dilakukan secara ketat, dengan pemberian antiemetik proaktif seperti ondansetron atau aprepitan, serta hidrasi yang memadai untuk mencegah dehidrasi dan ketidakseimbangan elektrolit.²⁷

Dengan demikian, penelitian ini tidak hanya memberikan kontribusi bagi pengembangan teori, tetapi juga praktik klinis yang lebih baik dalam manajemen kanker payudara, khususnya pada populasi lansia dan di negara berkembang.

Simpulan

Meskipun efektif, kombinasi doxorubicin dan cyclophosphamide memerlukan pemantauan yang ketat dan manajemen yang tepat terhadap efek samping untuk menjaga kualitas hidup pasien. Penggunaan profilaksis antiemetik dan dukungan psikososial sangat penting dalam mengelola dampak terapi ini. Penelitian lanjutan diperlukan untuk menyempurnakan protokol pengobatan, terutama bagi pasien lansia yang lebih rentan terhadap efek samping kemoterapi. Studi genetik untuk mengidentifikasi biomarker kerentanan, studi komparatif multinasional untuk mengevaluasi variasi global toksisitas, serta penelitian farmakokinetik dan farmakodinamik untuk memahami hubungan dosis dan toksisitas sangat diperlukan. Selain itu, penelitian intervensi untuk strategi manajemen efek samping dan studi longitudinal untuk mengkaji dampak jangka panjang terhadap organ vital dan kualitas hidup juga menjadi prioritas.

Ucapan Terima Kasih

Kami mengucapkan terima kasih kepada staf RS PKU Muhammadiyah Yogyakarta atas dukungan mereka selama penelitian ini. Terima kasih juga kepada para pasien yang

telah berpartisipasi dan memberikan izin untuk pengumpulan data. Kami menghargai bimbingan dari dosen Universitas Ahmad Dahlan serta dukungan moral dari rekan-rekan dan keluarga selama proses penelitian ini.

Pendanaan

Penelitian ini dilakukan secara independen tanpa pengaruh dari sumber pendanaan, perusahaan farmasi, atau hubungan profesional yang dapat memengaruhi hasil atau interpretasi penelitian.

Konflik Kepentingan

Peneliti menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan yang terkait dengan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2021;71(3):209–49
2. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today [Internet]. Global Cancer Observatory. 2020 [cited 2024 Aug 13]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
3. Devita V Jr, Lawrence T, Rosenberg S. Cancer: Principles & Practice of Oncology . 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
4. Del Mastro L, Costantini M, Morasso G, Banducci S, Boni L, Cortesi E, et al. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A comparison of efficacy and safety of palonosetron and ondansetron. Annals of Oncology.

- 2007;18(6):937–43.
5. National Cancer Institute. Chemotherapy and you: Support for people with cancer [Internet]. 2023 [cited 2024 Dec 6]. Available from: <https://www.cancer.gov>
 6. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, Carson KR, Crawford J, Cross SJ, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(28):3199–212.
 7. Gegechkori N, Haines L, Lin JJ. Long-term and late effects of cancer treatment. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. 2017;37:57–72.
 8. Gadisa DA, Assefa M, Wang SH, Yimer G. Toxicity profile of Doxorubicin-Cyclophosphamide and Doxorubicin-Cyclophosphamide followed by Paclitaxel regimen and its associated factors among women with breast cancer in Ethiopia: A prospective cohort study. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2020 2;26(8):1912–20.
 9. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2017; 31(1):63–75.
 10. Jamali J, Dayo A, Adeel A, Qureshi Y, Khan T, Begum S. A survey on gastrointestinal adverse drug reactions of Doxorubicin and Cyclophosphamide combination therapy. *The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2018;68(6):926–8.
 11. Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nature Reviews Cancer*. 2014;14(11):754–62.
 12. Molassiotis A, Saunders MP, Valle J, et al. A prospective observational study of chemotherapy-related nausea and vomiting: Evidence for a new understanding of the symptom cluster. *Supportive Care in Cancer*. 2008;16(4):399–407. doi:10.1007/s00520-007-0336-4.
 13. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(23):2482–2494. doi:10.1056/NEJMra0706547.
 14. Lu Z, Yang L, Yu J, Lu M, Zhang X, Li J, et al. Change of Body Weight and Macrophage Inhibitory Cytokine-1 during Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: What Is Their Clinical Significance? *PLoS ONE*. 2014;9(2):e88553.
 15. Baracos VE, Martin L, Korc M, Guttridge DC, Fearon KCH. Cancer-associated cachexia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4:17105.
 16. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Fearon K, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Muscaritoli M, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim TS, Strasser F, de van der Schueren MAE, Preiser JC. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*. 2017;36(1):11–48.
 17. Brunton L, Knollmann B. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th Edition. McGraw Hill Professional; 2022.
 18. M I. Tongue Hyperpigmentation Induced by Cyclophosphamide and Doxorubicin: Case Report. *American Journal of Biomedical Science & Research*. 2021;14(3):275–80.
 19. Al-Amouri FM, Badrasawi M. Taste alteration and its relationship with nutritional status among cancer patients receiving chemotherapy, cross-sectional study. *PLOS ONE*. 2024;19(5):e0302990.
 20. Duan B, Zhang Y, Wang X, Zhang Y,

- Hou Y, Bai J, Liu L, Chen Y, Zhang R, Jin R, He L, Pu Y. Effect of Megestrol Acetate Combined With Oral Nutrition Supplement in Malnourished Lung Cancer Patients: A Single-Center Prospective Cohort Study. *Frontiers in Nutrition*. 2021;8:654194.
21. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, Weisberg S, York M, Spicer D, et al. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869-2879.
22. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2009;6(11):638-647. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869-2879.
23. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *The Oncologist*. 2000;5(5):353-360.
24. Shah R, Rosso K, Nathanson SD. Pathogenesis, prevention, diagnosis, and treatment of breast cancer. *World Journal of Clinical Oncology*. 2018;9(2):1-20.
25. Armenian SH, Lacchetti C. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(32):3647-3662.
26. Smith, I. E., & Thomas, A. L. (2015). Cancer chemotherapy: Current approaches. *Journal of Clinical Oncology*, 33(23), 2715–2724. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.4919>
27. Roila, F., Aapro, M., & Bosch, M. (2016). Antiemetic therapy for cancer patients undergoing chemotherapy: Current status and future directions. *Cancer*, 122(3), 388–396. <https://doi.org/10.1002/cncr.29773>