



# **TERAPI TARGET** *pada* **KANKER PARU**



**LAKSMI WULANDARI**

**TERAPI TARGET**  
*pada*  
**KANKER PARU**

AUP 2021

Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta:

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

# TERAPI TARGET *pada* KANKER PARU

Dr. LAKSMI WULANDARI, dr., Sp.P(K), FCCP

*Departemen Pulmonologi & Ilmu Kedokteran Respirasi  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Airlangga*



**A**irlangga  
**U**niversity  
**P**ress

■ Pusat Penerbitan dan Peresakan  
Universitas Airlangga

**Terapi Target pada Kanker Paru**

Laksmi Wulandari

**Perpustakaan Nasional RI. Data Katalog Dalam Terbitan (KDT)**

Wulandari, L.

Terapi Target Pada Kanker Paru/Laksmi Wulandari. --  
Surabaya: Airlangga University Press, 2019.  
xiv, 97 hlm. ; 23 cm

ISBN 978-602-473-170-0

1. Kanker.

I. Judul.

616.994

**Penerbit**

**AIRLANGGA UNIVERSITY PRESS**

No. IKAPI: 001/JTI/95

No. APPTI: 001/KTA/APPTI/X/2012

AUP 849.07/06.19

Cover: Eria Febrianto; Layout: Sarah Khairunisa

Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115

Telp. (031) 5992246, 5992247

Fax. (031) 5992248

E-mail: adm@aup.unair.ac.id

**Dicetak oleh:**

Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga (AUP)  
(OC 314/07.19/AUP-A1E)

Cetakan pertama — 2019

Dilarang mengutip dan/atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari  
Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun.



## PRAKATA

---

Kanker paru telah menjadi pembunuh yang tidak boleh diremehkan. Dari seluruh kasus kematian yang terjadi pada penderita kanker, hampir sepertiganya disebabkan oleh kanker paru. Delapan puluh persen dari kasus kanker paru tersebut merupakan jenis Kanker Paru Bukan Sel Kecil (KPBSK) atau *Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC)*, meliputi *adenocarcinoma*, *squamous cell carcinoma*, dan *large cell carcinoma*.

Pilihan utama terapi pada kasus kanker paru stadium dini sebenarnya adalah dengan terapi bedah. Akan tetapi, pada kenyataannya hanya 20% penderita yang dapat menjalani reseksi kuratif. Sebagian kecil lainnya sudah mengalami penyebaran lokal sehingga hanya dapat diatasi dengan *radical thoracic radiotherapy*. Sedangkan sebagian besar penderita datang terlambat dan sudah dalam stadium

lanjut. Pilihan modalitas terapi yang tersedia sebelumnya hanyalah kemoterapi. Untuk penderita dengan status fisik yang jauh lebih buruk hanya perawatan suportif dan paliatif yang dapat diberikan.

Dengan beberapa kemajuan terakhir di bidang genetika dan biologi sel kanker, saat ini para ilmuwan telah menemukan *oncogenic driver mutation* yang mendasari pertumbuhan sel-sel kanker, termasuk kanker paru. Hal itu kemudian mengubah paradigma dalam diagnosis, klasifikasi, dan tata laksana kanker paru. Buku ini membahas beberapa perubahan tersebut dan didedikasikan untuk semua kalangan yang peduli dan menaruh minat pada tata laksana kanker paru.

*Biomarker* merupakan alat baru yang digunakan untuk mengidentifikasi kanker paru dengan karakteristik molekular tertentu. Jika sebelumnya semua kanker paru jenis apa pun diperlakukan sama karena terapi yang tersedia untuk stadium lanjut hanyalah kemoterapi, maka saat ini pemeriksaan *biomarker* merupakan suatu keharusan untuk menuntun para klinisi memberikan modalitas terapi yang paling menguntungkan penderita. *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) merupakan jalur mutasi genetik yang penting pada pasien NSCLC. Selain itu, juga ada jalur mutasi genetik *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK) *rearrangement*. Dalam buku ini akan dibahas secara singkat alasan rasional penghambatan masing-masing jalur sinyal

mutasi tersebut serta beberapa jenis obat khusus yang tersedia di pasaran di Indonesia. Semoga buku ini dapat dimanfaatkan sebagaimana mestinya untuk perbaikan kesintasan (*survival*) dan kualitas hidup penderita kanker paru.

Laksmi Wulandari

AUP 2021



AUP 2021



## DAFTAR ISI

---

Prakata.....	v
Daftar Isi.....	vii
Daftar Tabel.....	ix
Daftar Gambar.....	x
<b>Kanker Paru: Tinjauan Umum.....</b>	<b>1</b>
Pendahuluan.....	1
Kanker Paru.....	3
Insiden dan Epidemiologi.....	5
Klasifikasi Kanker Paru.....	6
Faktor Risiko.....	10
<b>Terapi Target pada Kanker Paru.....</b>	<b>15</b>
Mekanisme Kemoterapi Sitotoksik.....	17
Peran Kemoterapi Sitotoksik dan Terapi Target.....	18

<i>Driver Mutations Sebagai Terapi Target</i> .....	23
<b>Mutasi EGFR (<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>) ..</b>	29
Jalur Pensinyalan EGFR .....	29
Ekspresi EGFR pada Kanker Paru .....	32
EGFR sebagai Sasaran Terapi Anti Kanker Paru.....	35
Resistensi terhadap EGFR-TKI.....	42
Strategi untuk Mengatasi Resistansi yang Didapat	46
<b>ALK (<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>) Gene</b>	
<i>Rearrangement</i> .....	49
Jalur Pensinyalan ALK .....	49
Inhibitor ALK.....	52
<b><i>Driver Mutations Lain pada NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer)</i></b> .....	61
KRAS.....	62
ROS1- <i>Rearrangements</i> .....	62
BRAF .....	63
MET .....	63
ERBB2 (HER2).....	63
AKT .....	64
PIK3CA .....	64
FGFR1.....	64
RET .....	65
<b>Daftar Pustaka</b> .....	67



## DAFTAR TABEL

---

Tabel 1.	Klasifikasi histologi kanker paru .....	7
Tabel 2.	Berbagai penelitian yang meneliti imunoterapi EGFR-TKI sebagai lini pertama pada pasien NSCLC dengan mutasi EGFR .....	20
Tabel 3.	<i>Driver mutations</i> yang umum ditemukan pada NSCLC .....	25
Tabel 4.	Faktor-faktor klinis pre-pengobatan yang memprediksi sensitivitas terhadap <i>gefitinib</i> .....	42
Tabel 5.	Karakteristik ALK inhibitor generasi kedua.....	57



## DAFTAR GAMBAR

---

Gambar 1.	Tahap-tahap perkembangan kanker paru.....	11
Gambar 2.	Siklus sel dan <i>checkpoint</i> di antaranya ....	16
Gambar 3.	Mekanisme kerja berbagai kemoterapi sitotoksik pada siklus sel.....	17
Gambar 4.	Grafik perbandingan median OS berbagai histologi kanker paru .....	19
Gambar 5.	Grafik perbandingan median OS berbagai kombinasi kemoterapi pada pasien <i>adenocarcinoma</i> .....	19
Gambar 6.	Diagram evolusi dari pembagian histologi NSCLC .....	24
Gambar 7.	Diagram perbandingan <i>driver mutations</i> berdasarkan jenis histologi NSCLC.....	25

Gambar 8.	Diagram perbandingan <i>driver mutations</i> pada kelompok perokok/ mantan perokok dengan pasien yang tidak pernah merokok dengan histologi <i>adenocarcinoma</i> .....	26
Gambar 9.	Ikhtisar jalur molekular dan target potensial pada NSCLC .....	26
Gambar 10.	Transduksi sinyal melalui EGFR.....	31
Gambar 11.	Ekspresi EGFR pada epitel bronkial.....	34
Gambar 12.	Strategi penghambatan transduksi sinyal EGFR.....	37
Gambar 13.	Mekanisme resistansi yang didapat ( <i>acquired resistance</i> ) terhadap EGFR-TKI .....	46
Gambar 14.	Berbagai protein yang berfusi dengan ALK yang diidentifikasi pada NSCLC...	50
Gambar 15.	Aktivasi jalur ALK.....	50
Gambar 16.	Algoritma terapi pada ALK <i>rearrangement</i> (+).....	58

AUP 2021



## KANKER PARU: TINJAUAN UMUM

---

### PENDAHULUAN

Jumlah kematian yang terjadi pada penderita kanker paru cukup besar. Dari seluruh kasus kematian pada penderita kanker, hampir sepertiganya disebabkan oleh kanker paru. Sementara itu *median survival* penderita kanker paru yang tidak diterapi hanya sekitar 4-5 bulan, dengan *survival rate* setelah 1 tahun tidak lebih dari 10%.<sup>1</sup> Kasus kanker paru yang paling banyak ditemui meliputi *adenocarcinoma*, *squamous cell carcinoma*, dan *large cell carcinoma*, yaitu sekitar 80%, merupakan kanker paru jenis NSCLC (*non-small cell lung cancer*).<sup>2</sup> Terapi bedah sebenarnya merupakan pilihan utama, namun hanya 20% penderita yang dapat menjalani reseksi kuratif. Sebagian kecil lainnya yang sudah mengalami penyebaran lokal menjalani *radical*



*thoracic radiotherapy*. Sedangkan sebagian besar penderita datang terlambat dan sudah dalam stadium lanjut.<sup>3</sup>

Data metaanalisis menunjukkan bahwa kemoterapi untuk NSCLC stadium lanjut dapat memperpanjang *survival* hingga sekitar 7-8 bulan, mengurangi gejala, dan sedikit memperbaiki kualitas hidup.<sup>4,5</sup> Akan tetapi, manfaat dari kemoterapi tersebut dianggap masih belum cukup dan dianggap memiliki toksisitas yang terlalu tinggi. Penggunaan kombinasi *cisplatin-docetaxel*, *carboplatin-paclitaxel*, *cisplatin-paclitaxel*, dan *cisplatin-gemcitabine*, merupakan empat macam regimen kemoterapi konvensional yang sering dipakai untuk NSCLC. Namun, penggunaan berbagai macam regimen tersebut ternyata tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna dan dampaknya terhadap *survival* sangat terbatas.<sup>1,6</sup> Karena itu, penelitian-penelitian terus dilakukan untuk mengembangkan obat baru yang dapat memperbaiki *outcome* pada penderita kanker, yaitu memiliki indeks terapeutik yang tinggi dengan toksisitas yang rendah.

Kadar *epidermal growth factor receptor* (EGFR) yang tinggi pada berbagai kasus keganasan kanker membuktikan bahwa EGFR mempunyai peran yang sangat penting dalam pertumbuhan sel kanker. Oleh karena itu, saat ini dikembangkan terapi antikanker yang bertujuan menghambat kerja EGFR yang disebut dengan EGFR *inhibitor*.<sup>7</sup>

*Tyrosine kinase inhibitor* (TKI) merupakan salah satu golongan EGFR *inhibitor* yang bekerja pada regio intraseluler. EGFR-TKI bekerja dengan menghalangi ATP untuk berikatan pada domain intraseluler EGFR tirosin kinase katalitik, sehingga memblokir autofosforilasi EGFR dan sinyal selanjutnya. Akibatnya sinyal kunci intraseluler EGFR-*dependent* menjadi terhambat, yang akhirnya menghambat proliferasi sel kanker.<sup>8</sup>

Dengan semakin meningkatnya pemahaman tentang struktur dan peranan tirosin kinase dalam transduksi sinyal pertumbuhan untuk berbagai sel kanker, saat ini telah banyak dilakukan penelitian untuk mengembangkan terapi baru antikanker.<sup>9,10</sup> Salah satu penemuan yang telah mencapai tahap penelitian klinis adalah molekul yang mampu mengganggu transduksi sinyal melalui jalur EGFR.<sup>9</sup> Zat tersebut berpotensi sebagai antikanker karena dapat menghambat pertumbuhan sel-sel kanker. Namun, pada saat yang sama hanya menimbulkan efek yang minimal terhadap fungsi sel normal. Sifat-sifat farmakokinetik dan farmakodinamik yang menguntungkan, serta memiliki efek toksik yang cukup rendah. Beberapa di antaranya bahkan berpotensi untuk digunakan secara kombinasi dengan obat-obat sitostatik, sitotoksik, atau radioterapi.<sup>9,11</sup>

## KANKER PARU

Penyakit keganasan yang terjadi di paru, selanjutnya disebut dengan kanker paru. Keganasan dapat berasal dari dalam paru sendiri maupun berasal dari hasil metastasis organ lain.<sup>12</sup> Kanker paru dapat dimulai dari sel yang melapisi bronkus dan bagian lain dari paru, seperti bronkiolus atau alveoli. Area ini disebut area prekanker. Perubahan pertama yang terjadi pada gen (DNA) di dalam sel paru menyebabkan multiplikasi sel yang cepat. Sel-sel abnormal ini membutuhkan perubahan gen (mutasi) lain yang akan membuatnya berkembang menjadi kanker. Kanker yang tumbuh kemudian menghasilkan sitokin yang menstimulasi angiogenesis. Pembuluh darah baru tersebut memberikan nutrisi ke sel kanker dan mendukung pertumbuhan massa. Pada suatu titik tertentu sel dari kanker dapat terpisah dari massa dan menyebar (metastasis) ke organ lain.<sup>13</sup>

Merokok masih menjadi penyebab utama kanker paru pada sebagian besar penderita. Pencegahan serta pemberhentian merokok mampu menurunkan angka kejadian kanker. Pada negara-negara dengan pengontrolan tembakau yang efektif, insiden kanker paru baru mengalami penurunan pada pria, serta mencapai *plateau* pada wanita.<sup>14,15,16</sup> Beberapa faktor risiko kanker paru yang lain adalah paparan asbestos, arsen, dan radon. Predisposisi genetik pada kanker paru sulit ditentukan

karena dipengaruhi oleh pajanan lingkungan, namun telah ditemukan penelitian yang menunjukkan bahwa polimorfisme nukleotida tunggal pada gen di lokus tertentu, seperti 15q24-25 (*CHRNA4*, *CHRNA3*, dan *CHRNA5*), 5p15.23, dan 6p21.33 dianggap memiliki hubungan dengan risiko kanker paru.<sup>17,18</sup>

## INSIDEN DAN EPIDEMIOLOGI

Pada tahun 2012, kanker paru merupakan kanker yang paling banyak didiagnosis serta salah satu penyebab kematian utama pada populasi pria. Sedangkan pada populasi wanita, kasus kematian yang terjadi pada penderita kanker juga disebabkan oleh kanker paru sebagai penyebab kematian utama.<sup>19</sup> Di Amerika, diperkirakan sebanyak 225.500 kasus kanker paru baru (116.990 pada pria dan 105.510 pada wanita) terdiagnosis pada tahun 2017, dan 155.870 kematian (84.590 pada pria dan 71.280 pada wanita) diperkirakan terjadi akibat kanker tersebut.<sup>20</sup>

Sebagian besar kasus kanker paru didiagnosis pada pasien berusia 65 tahun ke atas. Pada tahun 2012, kematian akibat kanker paru di Amerika ditemukan pada pria berusia 40 tahun ke atas<sup>21</sup>, serta wanita mulai usia 60 tahun. Dari seluruh penderita kanker paru, hanya 17,7% yang hidup 5 tahun atau lebih setelah diagnosis.<sup>4</sup> *World Health Organization* (WHO) memperkirakan kanker paru menjadi penyebab 1,37

juta kematian global per tahun. Sekitar 71% kasus kematian disebabkan merokok. Hal ini menunjukkan bahwa hampir 400.000 kematian per tahun akibat kanker paru terjadi pada pasien yang tidak pernah merokok.<sup>22</sup> Saat ini ditemukan peningkatan kejadian NSCLC pada pasien yang tidak pernah merokok, terutama di berbagai negara di Asia.<sup>23</sup> Data epidemiologi baru ini telah membuat "*non-smoking-associated lung cancer*" menjadi suatu penyakit yang berbeda, di mana ditemukan karakteristik genetik dan molekuler spesifik yang berperan pada mekanismenya.<sup>24</sup>

## KLASIFIKASI KANKER PARU

Terdapat dua tipe utama kanker paru, yaitu kanker paru bukan sel kecil/*non-small cell lung cancer* (NSCLC) dan kanker paru sel kecil/*small cell lung cancer* (SCLC). Sedangkan tipe gabungan dari karakteristik NSCLC dan SCLC disebut dengan *combined small cell/non-small cell cancer*. Namun, tipe ini jarang ditemukan.<sup>13</sup> WHO memublikasikan klasifikasi kanker paru terbaru di tahun 2015 berdasarkan tipe dan subtipe histologinya (Tabel 1).<sup>25</sup>

Kanker paru tipe NSCLC mencakup lebih dari 80% kasus kanker paru, yang terdiri atas dua tipe utama, yaitu *non-squamous carcinoma* (termasuk *adenocarcinoma*, *large-cell carcinoma*, serta tipe lainnya) dan *squamous cell (epidermoid) carcinoma*. *Adenocarcinoma* merupakan jenis NSCLC terbanyak.<sup>4</sup> Tumor neuroendokrin mencakup 20% kasus kanker paru, dan sebagian besar (14%) adalah SCLC. Kanker paru tipe SCLC ditandai dengan *doubling time* yang cepat, fraksi pertumbuhan yang tinggi, serta metastasis dini yang luas.<sup>26</sup>

Tabel 1. Klasifikasi histologi kanker paru.<sup>25</sup>

Histologic Type and Subtypes	ICDO Code	Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
Epithelial tumors		Papillomas	
Adenocarcinoma	8140/3	Squamous cell papilloma	8052/0
Lepidic adenocarcinoma <sup>a</sup>	8250/3 <sup>d</sup>	Exophytic	8052/0
Acinar adenocarcinoma	8551/3 <sup>d</sup>	Inverted	8053/0
Papillary adenocarcinoma	8260/3	Glandular papilloma	8260/0
Micropapillary adenocarcinoma <sup>a</sup>	8265/3	Mixed squamous and glandular papilloma	8560/0
Solid adenocarcinoma	8230/3	Adenomas	

Histologic Type and Subtypes	ICDO Code	Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
Invasive mucinous adenocarcinoma*	8253/3 <sup>d</sup>	Sclerosing pneumocytoma*	8832/0
Mixed invasive mucinous and non mucinous adenocarcinoma	8254/3 <sup>d</sup>	Alveolar adenoma	8251/0
Colloid adenocarcinoma	8480/3	Papillary adenoma	8260/0
Fetal adenocarcinoma	8333/3	Mucinous cystadenoma	8470/0
Enteric adenocarcinoma*	8144/3	Mucous gland adenoma	8480/0
Minimally invasive adenocarcinoma*		Mesenchymal tumors	
Nonmucinous	8256/3 <sup>d</sup>	Pulmonary hamartoma	8992/0 <sup>d</sup>
Mucinous	8257/3 <sup>d</sup>	Chondroma	9220/0
Preinvasive lesions		PEComatus tumors*	
Atypical adenomatous hyperplasia	8250/0 <sup>d</sup>	Lymphangioliomyomatosis	9174/1
Adenocarcinoma in situ*		PEComa, benign*	8714/0
Nonmucinous	8250/2 <sup>d</sup>	Clear cell tumor	8005/0
Mucinous	8253/2 <sup>d</sup>	PEComa, malignant*	8714/3
Squamous cell carcinoma	8070/3	Congenital peribronchial myofibroblastic tumor	8827/1
Keratinizing squamous cell carcinoma*	8071/3	Diffuse pulmonary lymphangiomatosis	



Histologic Type and Subtypes	ICDO Code	Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
Nonkeratinizing squamous cell carcinoma <sup>a</sup>	8072/3	Inflammatory myofibroblastic tumor	8825/1
Basaloid squamous cell carcinoma <sup>a</sup>	8083/3	Epithelioid hemangioendothelioma	9133/3
Preinvasive lesion		Pleuropulmonary blastoma	8973/3
Squamous cell carcinoma in situ	8070/2	Synovial sarcoma	9040/3
Neuroendocrine tumors		Pulmonary artery intimal sarcoma	9137/3
Small cell carcinoma	8041/3	Pulmonary myxoid sarcoma with <i>EWSR1-CREB1</i> translocation <sup>a</sup>	8842/3 <sup>d</sup>
Combined small cell carcinoma	8045/3	Myoepithelial tumors <sup>a</sup>	
Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Myoepithelioma	8982/0
Combined large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3	Myoepithelial carcinoma	8982/3
Carcinoid tumors		Lymphohistiocytic tumors	
Typical carcinoid tumor	8240/3	Extranodal marginal zone lymphomas of mucosa-associated	9699/3
Atypical carcinoid tumor	8249/3	Lymphoid tissue (MALT lymphoma)	
Preinvasive lesion		Diffuse large cell lymphoma	9680/3



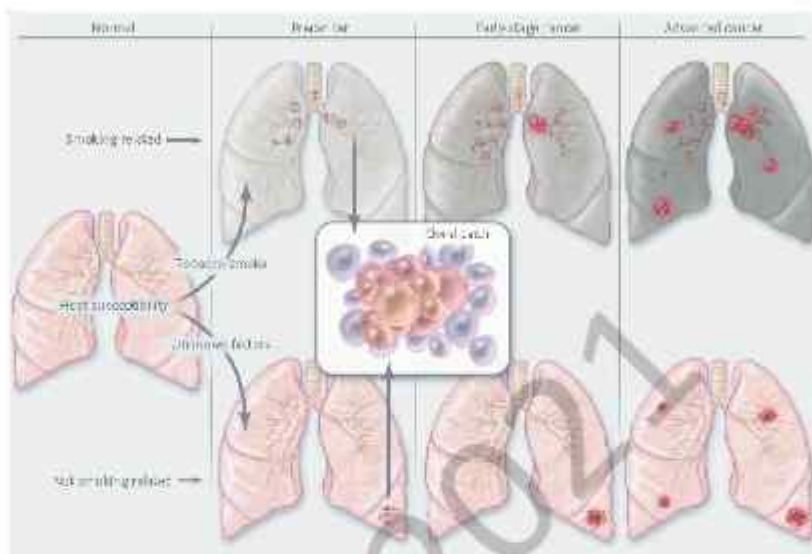
Histologic Type and Subtypes	ICDO Code	Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia	8040/0 <sup>d</sup>	Lymphomatoid granulomatosis	9766/1
Large cell carcinoma	8012/3	Intravascular large B cell lymphoma*	9712/3
Adenosquamous carcinoma	8560/3	Pulmonary Langerhans cell histiocytosis	9751/1
Sarcomatoid carcinomas		Erdheim-Chester disease	9750/1
Pleomorphic carcinoma	8022/3	<b>Tumors of ectopic origin</b>	
Spindle cell carcinoma	8032/3	Germ cell tumors	
Giant cell carcinoma	8031/3	Teratoma, mature	9080/0
Carcinosarcoma	8980/3	Teratoma, immature	9080/3
Pulmonary blastoma	8972/3	Intrapulmonary thymoma	8270/3
Other and Unclassified carcinomas		Melanoma	9530/0
Lymphoepithelioma-like carcinoma	8082/3	Meningioma, NOS	
NUT carcinoma*	8023/3 <sup>d</sup>	<b>Metastatic tumors</b>	
Salivary gland-type tumors		* The morphology codes are from the ICDO. Behavior is coded /0 for benign tumors, /1 for unspecified, borderline or uncertain behavior, /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia, and /3 for malignant tumors.	

Histologic Type and Subtypes	ICDO Code	Histologic Type and Subtypes	ICDO Code
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3	<sup>b</sup> The classification is modified from the previous WHO classification taking into account changes in our understanding of these lesions.	
Adenoid cystic carcinoma	8200/3	<sup>c</sup> This table is reproduced from the 2015 WHO Classification by Travis et al.	
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3	<sup>d</sup> These new codes were approved by the International Agency on Cancer Research/WHO Committee for ICDO.	
Pleomorphic adenoma	8940/0	<sup>e</sup> New terms changed or entities added since 2004 WHO Classification.	
(Continued)			

## FAKTOR RISIKO

Kanker paru berkembang mulai dari adanya bakat genetik. Paparan terhadap beberapa faktor atau bahan karsinogenik tertentu menyebabkan ketidakseimbangan ekspresi gen yang berakibat pada dominasi *oncogene* dan melemahnya *tumor suppressor gene*. Hal tersebut mengarah pada terbentuknya lesi preneoplastik berupa metaplasia, displasia (ringan, sedang, berat), hingga akhirnya *carcinoma in situ*. Sekelompok sel yang tumbuh tidak terkendali tersebut (disebut sebagai *clonal patch*) mampu bermigrasi dan menyebar. Baru kemudian terjadilah perkembangan

menjadi kanker stadium dini dan kanker stadium lanjut (Gambar 1).<sup>27</sup>



Gambar 1. Tahap-tahap perkembangan kanker paru.<sup>27</sup>

Sebagian besar kanker paru timbul pada penderita dengan faktor risiko tertentu. Selain faktor genetik, faktor risiko yang telah disepakati oleh para ahli berdasarkan hasil beberapa penelitian adalah merokok aktif (baik dalam bentuk sigaret; cerutu secara langsung maupun melalui pipa); merokok pasif (*second-hand smoke*); paparan terhadap gas radon; asbestos; vinil klorida; nikel kromat; dan produk-produk tambang batu bara.<sup>28</sup>

## **Rokok Sigaret**

Mengisap rokok jenis sigaret telah terbukti merupakan faktor risiko nomor satu untuk terjadinya kanker paru. Sembilan puluh persen (90%) kanker paru pada pria dan 78% kanker paru pada wanita disebabkan oleh merokok sigaret. Bahan-bahan karsinogen yang terkandung dalam rokok jenis sigaret dapat menimbulkan perubahan dan kerusakan sel-sel di paru. Dengan berjalannya waktu, kerusakan/perubahan sel tersebut dapat berkembang menjadi kanker. Probabilitas seorang perokok sigaret untuk mengidap kanker paru ditentukan oleh umur saat mulai merokok, lamanya merokok, jumlah sigaret yang diisap per hari, dan seberapa dalam pengisapan asap rokoknya.<sup>28</sup>

## **Rokok Cerutu/Pipa**

Perokok cerutu dan perokok melalui pipa memiliki risiko menderita kanker paru yang lebih tinggi dibandingkan nonperokok. Lamanya seseorang merokok (dalam hitungan tahun), jumlah pipa rokok/cerutu yang diisapnya dalam satu hari, seberapa dalam ia mengisap pipa/cerutunya, semuanya menentukan besarnya risiko. Bahkan perokok yang tidak mengisap asap cerutu/pipa rokoknya dalam-dalam pun berisiko terkena kanker paru atau kanker rongga mulut.<sup>28</sup>

## Asap Rokok dari Lingkungan

Paparan terhadap asap rokok dari lingkungan sekitar yang berasal dari orang lain yang merokok di sekitar kita sudah cukup untuk meningkatkan risiko menderita kanker paru. Paparan jenis ini disebut juga *second-hand smoke* atau perokok pasif.<sup>28</sup>

## Gas Radon

Radon adalah gas radioaktif yang tidak berwarna, tidak berbau, tidak dapat dirasakan, yang muncul secara alamiah dari dalam tanah atau bebatuan. Gas radon dapat menyebabkan terjadinya kerusakan sel pada saluran napas dan paru, serta mampu memicu pertumbuhan sel kanker. Para pekerja tambang berisiko terpapar dan menghirup gas ini. Risiko untuk menderita kanker paru akan makin besar jika para pekerja tambang itu juga merokok.<sup>28</sup>

## Asbestos

Asbestos merupakan sekelompok mineral yang muncul secara alamiah dalam bentuk serat-serat (*fiber*) dan dimanfaatkan dalam industri tertentu seperti pembuatan badan kapal, insulator, kanvas rem, dan lain-lain. Serat-serat asbestos mudah patah menjadi partikel-partikel kecil yang beterbangan di udara atau menempel pada kain pakaian. Bila terhirup, partikel-partikel tersebut dapat menempel di

paru, merusakkan sel-sel paru, dan memicu pertumbuhan sel kanker. Risiko seseorang yang terpapar asbestos untuk menderita kanker paru adalah 3-4 kali lipat dibandingkan orang yang tidak terpapar.<sup>28</sup>

### **Riwayat Penyakit Paru/Kanker Sebelumnya**

Beberapa jenis penyakit paru dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker paru. Misalnya penyakit tuberkulosis dan penyakit paru obstruktif kronik (PPOK). Risiko dapat meningkat terutama pada mereka yang juga memiliki bakat menderita kanker. Kanker paru biasanya tumbuh dari jaringan parut (fibrosis) akibat infeksi paru sebelumnya. Pada mereka yang memiliki bakat kanker, jaringan tersebut dapat tumbuh tidak terkendali dan akhirnya menjadi jaringan kanker. Risiko yang lebih tinggi dapat terjadi pada mereka yang sebelumnya pernah menderita penyakit kanker lain atau memiliki riwayat penyakit kanker dalam keluarga.<sup>29</sup>

Mendeteksi secara dini kanker paru berarti melakukan penapisan (*screening*) untuk menemukan lesi kanker sedini mungkin pada kelompok masyarakat yang terpapar faktor-faktor risiko tertentu seperti pada perokok, pekerja industri, atau pekerja tambang batu bara. Melakukan prevensi atau pencegahan kanker paru berarti menghindarkan anggota masyarakat dari paparan terhadap faktor-faktor risiko kanker paru.

AUP 2021





## TERAPI TARGET PADA KANKER PARU

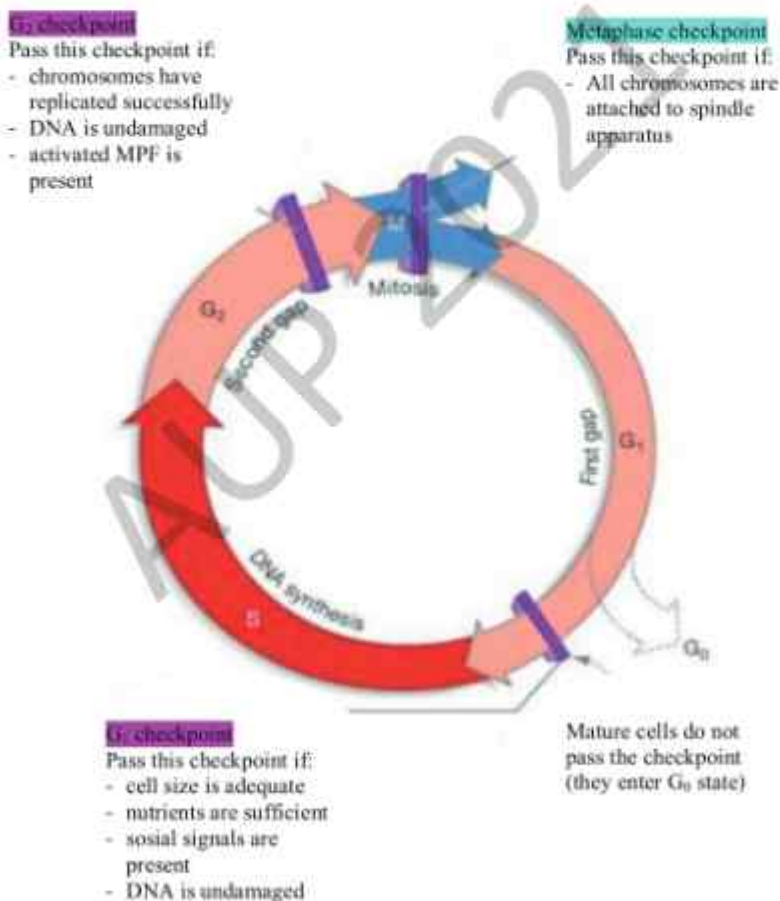
---

### SIKLUS SEL

Sebelum membahas mengenai proses terjadinya kanker (karsinogenesis), perlu diketahui terlebih dahulu mengenai perjalanan siklus sel. Siklus sel terdiri dari beberapa fase disertai dengan *checkpoint* di antaranya (Gambar 2). *Checkpoint* adalah tahap pada sel eukariot di mana sel memeriksa kondisi internal dan eksternal untuk menentukan apakah sel akan melanjutkan divisi sel atau tidak. *Checkpoint G1* adalah tahap keputusan utama suatu sel untuk membelah atau tidak. Ketika sel melewati *checkpoint G1* dan masuk fase S, maka sel akan membelah. Untuk melewati *checkpoint G1*, ukuran sel harus adekuat, nutrisi sel harus cukup, dan tidak boleh ada kerusakan DNA. Untuk memastikan pembelahan sel berjalan baik, sel memiliki *checkpoint* tambahan sebelum



fase M, yaitu G<sub>2</sub>. Sel akan melewati *checkpoint* G<sub>2</sub> jika kromosom telah direplikasi secara sempurna dan DNA tidak rusak. Jika kerusakan tidak dapat diperbaiki, sel akan mengalami apoptosis. Mekanisme ini bertujuan untuk mencegah DNA yang rusak mengalami replikasi serta mencegah kanker.<sup>30</sup>

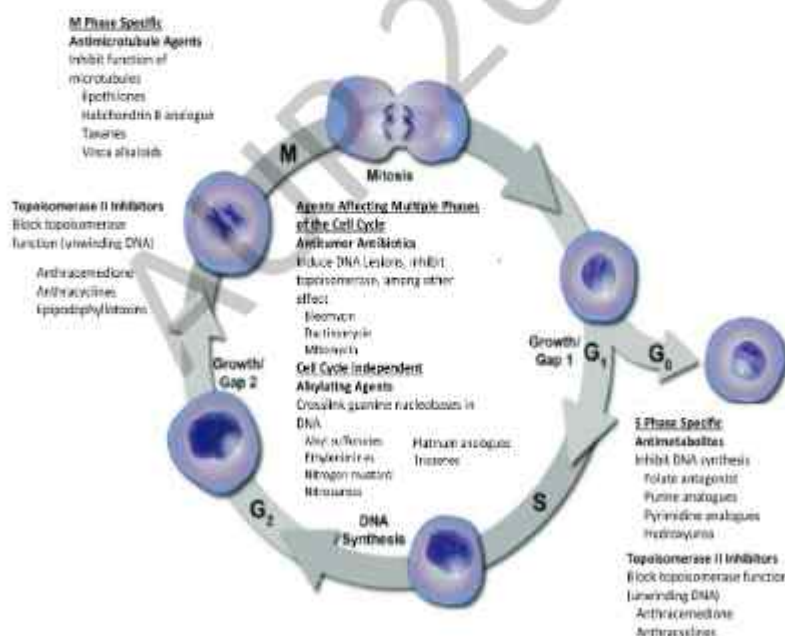


Gambar 2. Siklus sel dan *checkpoint* di antaranya.<sup>30</sup>

Adanya mutasi pada *oncogene* dan *tumor suppressor gene* dapat mengganggu kemampuan sel untuk memperbaiki DNA yang rusak serta memicu proliferasi sel yang tidak terkontrol sehingga terbentuklah kanker.<sup>30</sup>

## MEKANISME KEMOTERAPI SITOTOKSIK

Kemoterapi sitotoksik adalah agen yang mekanismenya menyebabkan kematian sel atau mencegah pertumbuhan sel melalui penghambatan fungsi mikrotubul, fungsi protein, atau sintesis DNA. Berbagai kemoterapi sitotoksik menghambat siklus sel pada berbagai fase.<sup>31</sup>

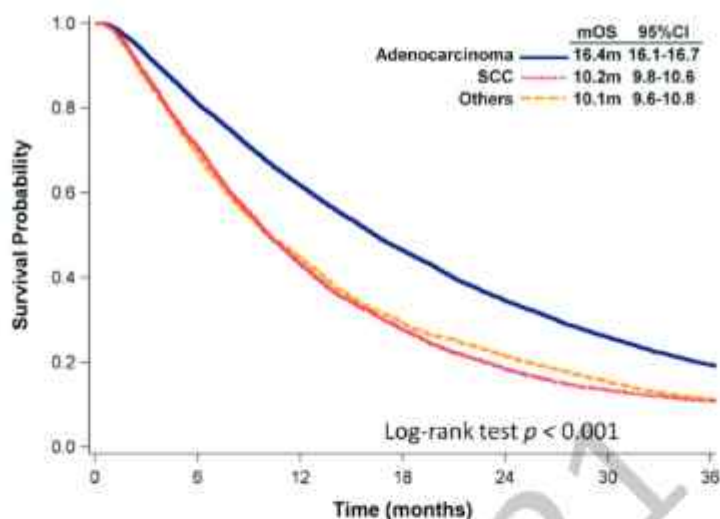


Gambar 3. Mekanisme kerja berbagai kemoterapi sitotoksik pada siklus sel.<sup>31</sup>

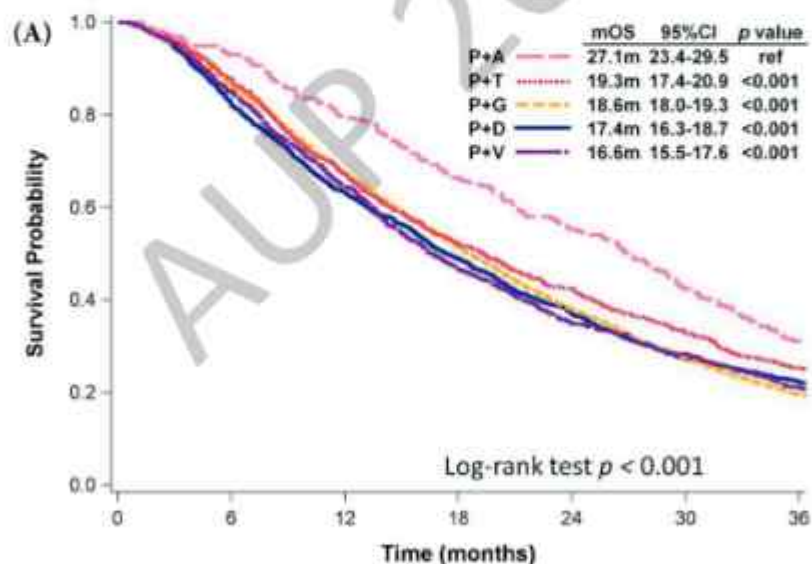
## PERAN KEMOTERAPI SITOTOKSIK DAN TERAPI TARGET

Pada tahun 1995, NSCLC Collaborative Group memublikasi suatu metaanalisis yang menilai dampak kemoterapi pada semua stadium NSCLC. Pada penyakit stadium lanjut dan yang telah mengalami metastasis, kemoterapi berbasis platinum memberikan keuntungan ketahanan hidup yang lebih baik dibandingkan *best supportive care* (BSC). Walaupun angka ketahanan hidup tidak terlalu jauh berbeda, hal tersebut signifikan secara klinis maupun statistik.<sup>32</sup> Pada NSCLC tanpa adanya *driver mutations*, kemoterapi sitotoksik menjadi pilihan terapi. Kemoterapi *doublet* berbasis platinum adalah standar terapi lini pertama untuk kelompok pasien tersebut. *Gemcitabine*, *vinorelbine*, *docetaxel*, *paclitaxel*, dan *pemetrexed* merupakan agen kemoterapi standar yang dikombinasi dengan platinum.<sup>33</sup>

Pada kanker paru jenis *squamous cell carcinoma*, berbagai kombinasi kemoterapi *doublet* berbasis platinum menunjukkan hasil ketahanan hidup yang relatif sama. Dari suatu penelitian di Taiwan menunjukkan pada seluruh pasien NSCLC stadium lanjut, median *overall survival* (OS) adalah 13,9 bulan. Pasien adenokarsinoma memiliki median OS yang secara signifikan lebih panjang dibandingkan *squamous cell carcinoma* atau NSCLC dengan histologi lain (16,4; 10,2; 10,1 bulan, nilai  $p < 0,001$ ).<sup>33</sup>



Gambar 4. Grafik perbandingan median OS berbagai histologi kanker paru (SCC: *squamous cell carcinoma*).<sup>33</sup>



Gambar 5. Grafik perbandingan median OS berbagai kombinasi kemoterapi pada pasien adenocarcinoma (A = *pemetrexed*; T = *paclitaxel*; G = *gemcitabine*; D = *docetaxel*; V = *vinorelbine*; P = *platinum*).<sup>33</sup>

Tabel 2. Berbagai penelitian yang meneliti imunoterapi EGFR-TKI sebagai lini pertama pada pasien NSCLC dengan mutasi EGFR.<sup>35</sup>

Penelitian	Terapi	Median PFS (bulan)	Median OS (bulan)	RR (%)
IPASS	Gefitinib vs carboplatin-paclitaxel	9,5 vs 6,3	21,6 vs 21,9	71,2 vs 47,3
WJTOG3405	Gefitinib vs cisplatin-docetaxel	9,2 vs 6,3	36 vs 39	62,1 vs 32,2
NEJ002	Gefitinib vs carboplatin-paclitaxel	10,8 vs 5,4	27,7 vs 26,6	73,7 vs 30,7
OPTIMAL	Erlotinib vs gemcitabine-carboplatin	13,1 vs 4,6	22,7 vs 28,9	83 vs 36
First-Signal	Gefitinib vs gemcitabine-cisplatin	8,0 vs 6,3	27,2 vs 25,6	84,6 vs 37,5
EURTAC	Erlotinib vs cisdocetaxel/gemcitabine	9,7 vs 5,2	19,3 vs 19,5	58 vs 15
LUX-Lung 3	Afatinib vs cisplatin-pemetrexed	11,1 vs 6,9	31,6 vs 28,2	56 vs 23
LUX-Lung 3	Afatinib vs gemcitabine-cisplatin	11,0 vs 5,6	23,6 vs 23,5	66,9 vs 23

Pada pasien yang menerima kemoterapi *doublet* berbasis platinum untuk adenokarsinoma paru stadium lanjut, kelompok pasien yang diterapi dengan *pemetrexed* menunjukkan median OS (27,1 bulan) yang secara signifikan lebih panjang dibandingkan kelompok pasien lainnya (16,6-19,3 bulan, nilai  $p < 0,001$ ).

Walaupun 70-80% pasien mendapat keuntungan klinis dari kemoterapi lini pertama, data OS yang dicapai pasien masih mengecewakan dengan rata-rata kurang dari 12 bulan dan angka ketahanan hidup 5 tahun masih kurang dari 1%. Pada tahun-tahun belakangan ini, terapi target telah dikembangkan sebagai pilihan terapi untuk kanker paru. Penggunaan EGFR *tyrosine kinase inhibitor* (TKI), seperti *gefitinib* dan *erlotinib* menunjukkan aktivitas antitumor yang baik pada pasien dengan NSCLC stadium lanjut, khususnya pasien dengan mutasi EGFR. Suatu penelitian di Jepang menunjukkan angka ketahanan hidup secara signifikan lebih panjang pada pasien yang menerima terapi *gefitinib*.<sup>34</sup> Dari hasil beberapa penelitian yang membandingkan EGFR-TKI dengan kemoterapi lain menunjukkan bahwa EGFR-TKI generasi pertama memang secara signifikan tidak meningkatkan OS, namun meningkatkan *progression free survival* (PFS) dan *response rate* (RR).<sup>35</sup>

AUP 2021





## DRIVER MUTATIONS SEBAGAI TERAPI TARGET

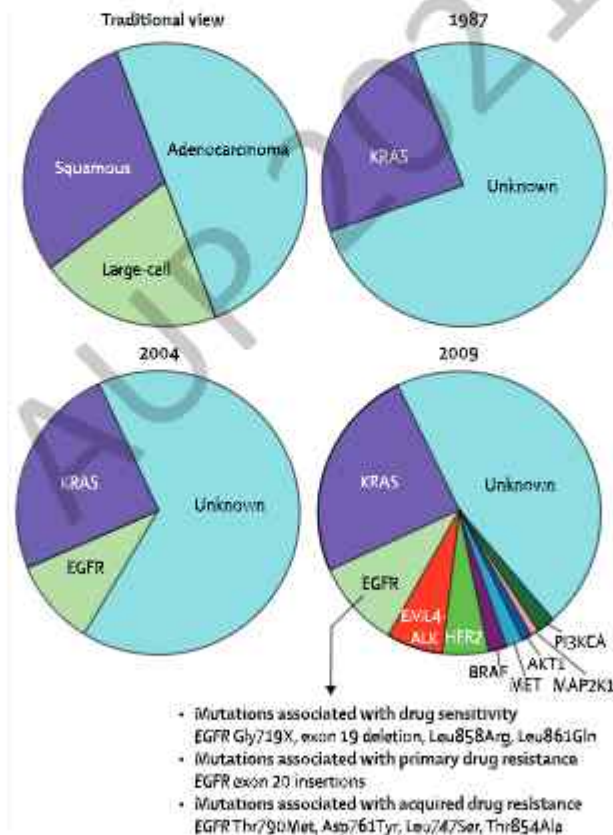
---

Penentuan pilihan terapi kanker paru didasarkan oleh stadium serta jenis histologinya (NSCLC dan SCLC).<sup>36</sup> Pemberian kemoterapi standar dengan kombinasi berbasis platinum untuk NSCLC stadium akhir telah mencapai efikasi yang *plateau*. Walaupun pentingnya menentukan histologi secara spesifik dalam pemilihan terapi telah dibuktikan dalam berbagai penelitian dengan randomisasi, yaitu pada pasien NSCLC *non-squamous* penggunaan *pemetrexed* memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan *gemcitabine*.<sup>37</sup>

Salah satu strategi penting dalam terapi kanker paru adalah dengan menentukan subdivisi dari NSCLC berdasarkan *driver mutations* yang spesifik (Tabel 3). Mutasi ini terjadi pada gen yang mengode protein pensinyalan yang penting dalam proliferasi serta ketahanan hidup dari sel.



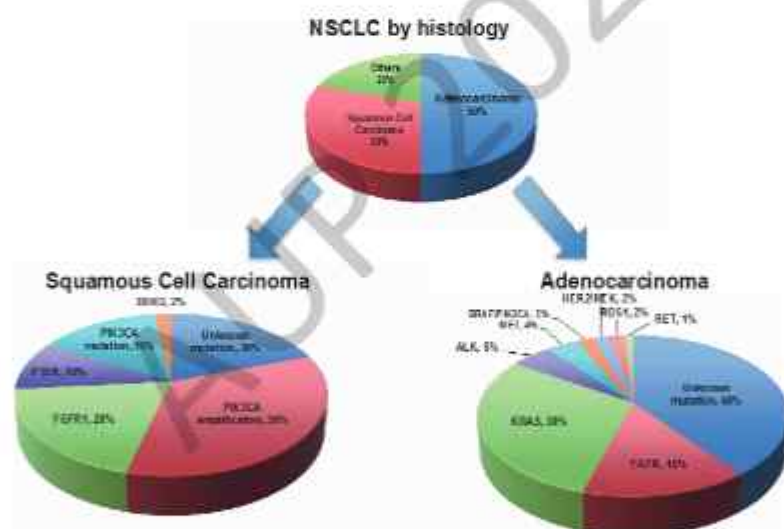
*Oncogene* mutan akan menstimulasi pembentukan tumor serta mempertahankan kemampuan tumor tersebut untuk terus hidup. Oleh karena itu, kanker dapat mengandalkan ekspresi *oncogene* mutan tersebut untuk terus tumbuh, walaupun tidak ditemukan *tumor-suppressor genes*. Konsep ini disebut juga “adiksi onkogen”,<sup>38,39</sup> Hal ini menunjukkan bahwa tumor yang memiliki kelainan tersebut memiliki kelemahan yang dapat diidentifikasi serta diobati dengan terapi target spesifik.



Gambar 6. Diagram evolusi dari pembagian histologi NSCLC.<sup>36</sup>

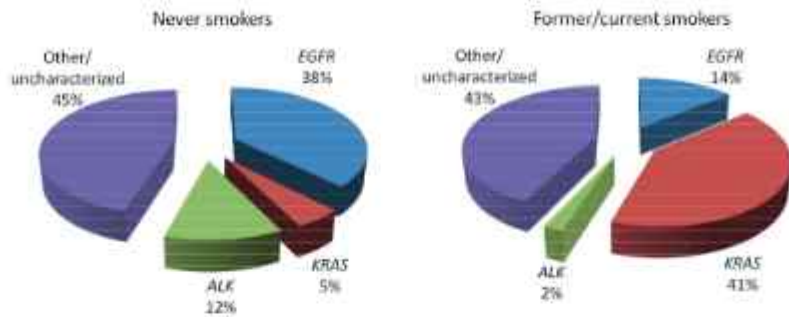
Tabel 3. *Driver mutations* yang umum ditemukan pada NSCLC.<sup>39</sup>

	Type Perubahan	Frekuensi
EGFR	Mutasi	10-35%
ALK	<i>Rearrangement</i>	3-7%
ROS1	<i>Rearrangement</i>	1%
RET	<i>Rearrangement</i>	1%
BRAF	Mutasi	1-3%
FGFR-1	Amplifikasi	20%
MET	Amplifikasi	2-4%

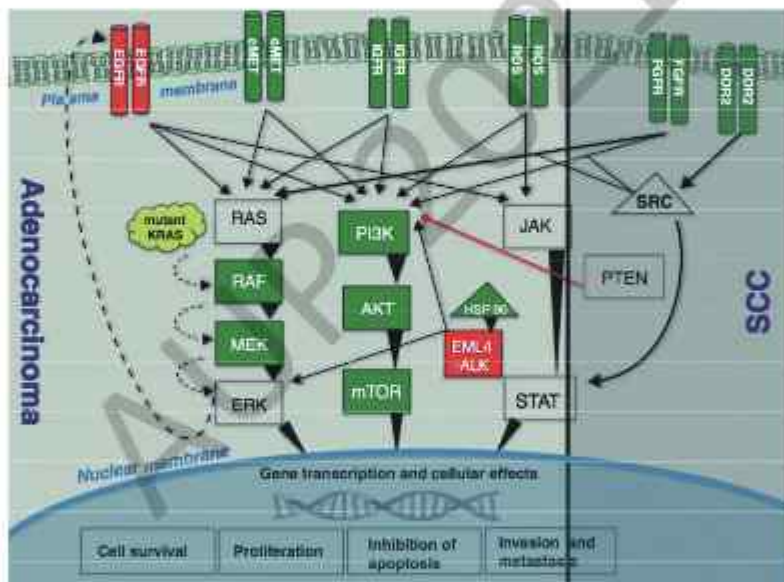


Gambar 7. Diagram perbandingan *driver mutations* berdasarkan jenis histologi NSCLC.<sup>40</sup>

Diketahui beberapa *driver mutations* pada *adenocarcinoma* (60%) dan pada *squamous cell carcinoma* (50-80%) (Gambar 7).<sup>40</sup> Setiap grup terdiri dari individu dengan mutasi yang



Gambar 8. Diagram perbandingan *driver mutations* pada kelompok perokok/mantan perokok dengan pasien yang tidak pernah merokok dengan histologi *adenocarcinoma*.<sup>41</sup>



Gambar 9. Ikhtisar jalur molekular dan target potensial pada NSCLC.<sup>44</sup>

berbeda, sehingga menentukan prognosis secara umum. Pada kasus *adenocarcinoma*, pasien perokok/mantan perokok dengan yang tidak pernah merokok bukan

merupakan subgrup yang homogen. Pasien yang tidak pernah merokok memiliki proporsi mutasi EGFR yang lebih tinggi, sedangkan pada perokok/mantan perokok memiliki proporsi mutasi KRAS yang lebih tinggi (Gambar 8).<sup>41</sup>

Kaskade dari jalur pensinyalan yang kompleks, seperti jalur *RAS-RAF-MEK-ERK* atau *MAPK*, *JAK-STAT*, atau *PI3K-AKT-mTOR* dapat distimulasi oleh mutasi pada reseptor atau protein kinase.<sup>42,43</sup> Jalur-jalur tersebut menyebabkan pertumbuhan dan proliferasi yang tidak terkontrol, serta ketahanan hidup kanker (Gambar 9). Terapi target yang sukses melibatkan identifikasi dan inhibisi jalur yang mengalami peningkatan regulasi tersebut, baik dengan inhibitor molekul atau antibodi monoklonal reseptor.<sup>44,45</sup>

AUP 2021



## MUTASI EGFR (EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR)

---

### JALUR PENSINYALAN EGFR

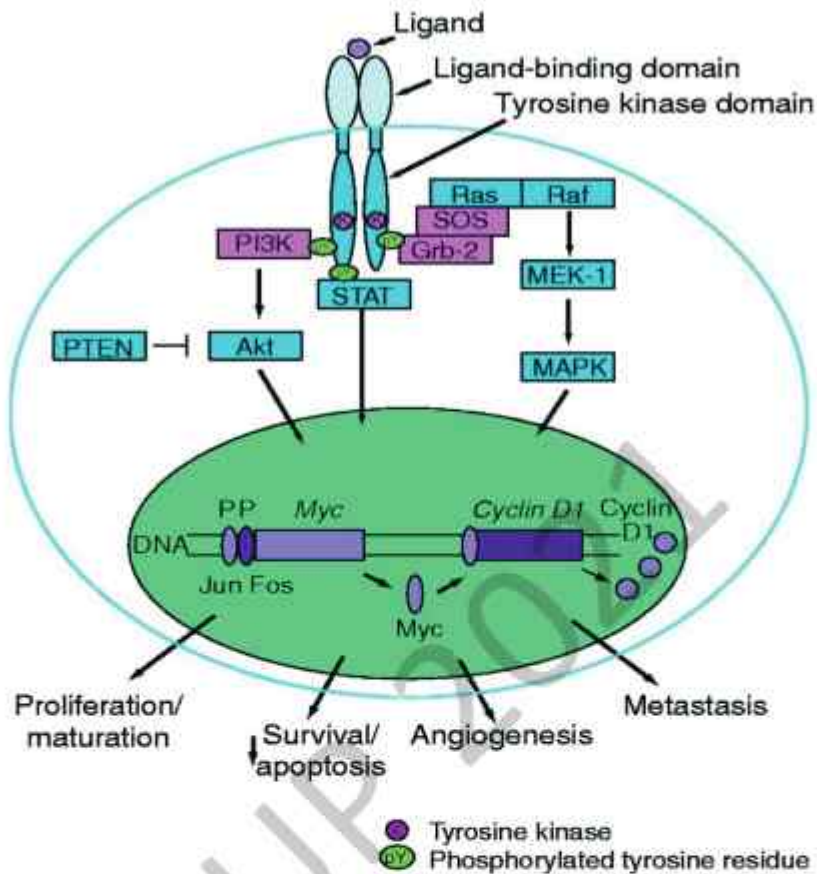
Dalam upaya untuk mencari zat anti kanker baru yang dapat membedakan sel maligna dan sel normal, para peneliti berupaya menyingkap misteri penyimpangan jalur metabolisme biokimiawi maupun molekuler yang membedakan kedua jenis sel tersebut. Tirosin kinase adalah protein yang berperan dalam pertumbuhan sel. Beberapa jenis famili tirosin kinase telah diidentifikasi, banyak di antaranya merupakan bagian integral dari suatu reseptor transmembran. Aktivitas tirosin kinase yang meningkat merupakan salah satu ciri sel kanker. Penelitian selanjutnya mengarah pada reseptor pada sel membran yang memiliki aktivitas tirosin kinase. Pertumbuhan dan perkembangan pada sel normal maupun sel kanker sangat tergantung pada aktivasi reseptor. Aktivasi tersebut yang selanjutnya akan mengendalikan jalur transduksi sinyal intraseluler,

mengatur proliferasi sel dan apoptosis, adhesi, angiogenesis, dan pergerakan sel.<sup>46</sup>

Terdapat empat macam reseptor tirosin kinase *ErbB*, yaitu *HER1* atau *ErbB1*, *HER2/neu* atau *ErbB2*, *HER3* atau *ErbB3*, dan *HER4* atau *ErbB4*. *Epidermal growth factor receptor* (EGFR) merupakan salah satu reseptor tersebut (*HER1*).<sup>47</sup> Reseptor-reseptor tersebut adalah glikoprotein transmembran yang dapat dijumpai pada hampir semua jenis sel. Strukturnya terdiri dari satu *ligand-binding domain* ekstraseluler, satu domain transmembran, dan satu domain intraseluler yang memiliki aktivitas tirosin kinase untuk transduksi sinyal (Gambar 10).<sup>48</sup>

Beberapa jenis *ligand* EGFR, yaitu *transforming growth factor- $\alpha$*  (TGF- $\alpha$ ), *amphiregulin*, *epidermal growth factor* (EGF), *betacellulin*, *epiregulin*, *vaccinia virus growth factor* (VGF), dan *heparin-binding EGF* (HB-EGF). Aktivasi EGFR akan terjadi bila suatu *ligand* berikatan dengan domain ekstraseluler. Ikatan antara *ligand* dan domain ekstraseluler menyebabkan dimerisasi antar dua monomer reseptor EGFR, atau antara satu reseptor EGFR dengan satu jenis reseptor *ErbB* lainnya. Berikutnya akan terjadi aktivasi protein tirosin kinase intrinsik berupa ikatan dengan satu molekul ATP dan otofosforilasi tirosin. Kedua proses tersebut memicu pengerahan (*recruitment*) dan fosforilasi beberapa substrat intraseluler, yang selanjutnya mengaktifkan sinyal mitogenik dan beberapa aktivitas seluler lainnya.<sup>49,50</sup>





Gambar 10. Transduksi sinyal melalui EGFR.<sup>45</sup>

Reseptor yang tidak memiliki fungsi kinase (misalnya akibat mutasi pada *ATP binding site*) tidak mampu menunjukkan respons biokimiawi yang sepenuhnya menyusul ikatan antara reseptor tersebut dengan ligan. Hal ini menunjukkan bahwa aktivitas tirosin kinase dari reseptor diperlukan untuk transduksi sinyal seluler. Salah satu jalur transduksi sinyal yang penting pada kelompok reseptor *ErbB* adalah jalur protein kinase (*MEK-1*, *MAPK*)



yang diaktifkan oleh *mitogen Ras-Raf*. Jalur lainnya meliputi *phosphatidylinositol 3-kinase - protein kinase Akt* dan jalur *JAK-STAT3/5*.<sup>48</sup>

Setelah mengalami aktivasi, *Akt* menghantarkan sinyal yang mengendalikan beberapa proses biologis antara lain: apoptosis, ekspresi gen, dan proliferasi sel. *Akt* mengirimkan sinyal *survival* (antiapoptotik) kepada sel dengan cara memfosforilasi beberapa target tertentu, antara lain *BAD* (suatu faktor proapoptotik yang termasuk dalam famili *Bcl-2*) dan enzim *Caspase-9* (salah satu enzim yang berperan dalam jalur apoptosis sel). Selain itu, *Akt* juga memiliki peran yang menonjol dalam mengendalikan progresi siklus sel.<sup>48</sup> Hasil akhir dari aktivasi jalur transduksi sinyal EGFR adalah meningkatnya proliferasi sel, terhambatnya apoptosis, serta meningkatnya angiogenesis dan metastasis.

## EKSPRESI EGFR PADA KANKER PARU

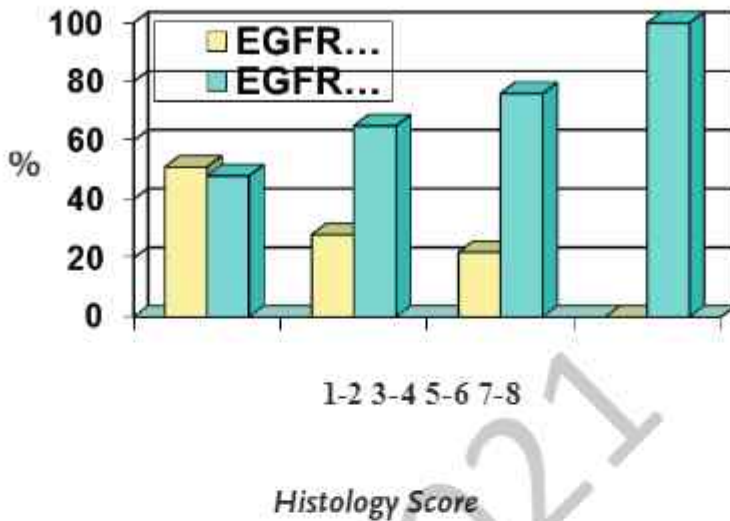
Transduksi sinyal melalui jalur EGFR memengaruhi banyak aspek biologi kanker. Aktivasi EGFR terbukti meningkatkan pertumbuhan sel dan progresivitas kanker, peningkatan proliferasi sel, angiogenesis, invasi atau metastasis, dan hambatan proses apoptosis (Gambar 10). Ekspresi EGFR pada beberapa jenis kanker ternyata berkorelasi dengan progresivitas penyakit, ketahanan

hidup yang pendek, dan timbulnya resistansi terhadap terapi sitotoksik.<sup>48,51</sup> Ekspresi EGFR dalam jumlah tinggi dijumpai pada beberapa jenis kanker antara lain: paru (NSCLC), prostat, payudara, lambung, kolorektal, dan ovarium.

Selain ekspresi EGFR, terdapat mekanisme lain yang dapat memengaruhi transduksi sinyal, antara lain adanya mutasi pada EGFR.<sup>48</sup> Mutan yang paling sering dijumpai adalah EGFRvIII. Mutan ini tidak memiliki *ligand-binding domain* eksternal, tetapi memiliki tirosin kinase yang selalu dalam keadaan teraktivasi walaupun lemah. Pada umumnya EGFRvIII diekspresikan secara berlebihan sebagai akibat amplifikasi gen dan dapat dijumpai pada kanker otak, kanker paru (NSCLC), kanker payudara, kanker prostat dan lambung, tetapi belum pernah ditemukan pada sel-sel nonmaligna.<sup>48,52</sup> Mekanisme lain yang dapat menyebabkan penyimpangan aktivitas kinase EGFR antara lain: ekspresi *ligand* yang berlebihan; heterodimerisasi dengan *HER2*; dan aktivasi silang oleh jaringan transduksi sinyal lainnya.<sup>53</sup>

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui ekspresi EGFR pada jaringan bronkial preneoplastik.<sup>54,55</sup> Pada mukosa bronkial normal maupun pada daerah hiperplastik dan metaplastik, EGFR banyak diekspresikan pada lapisan sel basal, namun tidak pada sel luminal. Hasil perbandingan daerah mukosa bronkial normal dengan daerah hiperplasi epitel dan daerah kanker,

## HISTOLOGI VS EGFR



**Gambar 11.** Ekspresi EGFR pada epitel bronkial. Prosentasi over-ekspresi EGFR makin meningkat dengan makin meningkatnya derajat kelainan histologis. EGFR score 1= ekspresi EGFR normal, score 2= over-ekspresi EGFR. Histology score 1 dan 2= normal dan hiperplasia sel basal, 3 dan 4= metaplasia dan displasia ringan, 5 dan 6= displasia sedang dan berat, 7 dan 8= karsinoma *in situ* dan kanker invasif.<sup>56</sup>

ternyata ekspresi EGFRnya makin meningkat. Hal tersebut menyiratkan adanya peranan EGFR yang progresif dalam karsinogenesis paru (Gambar 11).<sup>56</sup>

Ekspresi EGFR yang berlebihan didapatkan pada 49-89% penderita NSCLC. Sebagian besar didapatkan pada *squamous cell carcinoma* (70%), disusul *adenocarcinoma* (50%), dan *large cell carcinoma*. Jarang sekali ditemukan ekspresi

EGFR pada *small-cell lung cancer*. Pada beberapa penelitian, adanya overekspresi EGFR bahkan dianggap sebagai faktor prognostik buruk, namun untuk kanker paru pendapat ini masih dipertentangkan.<sup>54</sup>

Ada berbagai metode untuk mengukur ekspresi EGFR, baik pada tingkat DNA, RNA, maupun protein, demikian pula tingkat aktivasi reseptor *in situ*. Metode yang umum dipakai pada tingkat protein adalah teknik imunohistokimia (IHC). Walaupun metode ini dapat memberikan informasi tentang distribusi EGFR dalam sel, namun masih banyak kelemahannya antara lain: belum ada sistem skoring yang standar; belum ada konsensus untuk menentukan *cut-off point* antara negatif, positif lemah, sedang, atau kuat; dan belum konsistennya antibodi monoklonal yang digunakan sehingga sensitivitas antar *assay* berubah-ubah. Metode lain yang dapat digunakan adalah *Western analysis* atau *enzyme immunoassay* (EIA). Pengukuran EGFR pada tingkat RNA dapat menggunakan *reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) dan *Northern analysis*. Pengukuran EGFR pada tingkat DNA dapat dilakukan dengan teknik *fluorescence in situ hybridization* atau PCR kuantitatif, yang memungkinkan deteksi perubahan gen EGFR, misalnya amplifikasi gen, mutasi, atau delesi.<sup>55</sup>

## EGFR SEBAGAI SASARAN TERAPI ANTI KANKER PARU

### Rasional

Seperti yang sudah dibahas dalam paragraf-paragraf sebelumnya, maka berikut ini alasan rasional EGFR menjadi sasaran dari terapi anti kanker.

1. Dibandingkan dengan jaringan normal, jaringan kanker ganas sebagian besar mengekspresikan EGFR yang lebih tinggi.<sup>36,57</sup>
2. Peningkatan proporsi tumor dengan EGFR positif yang sejalan dengan peningkatan ukuran tumor (47,6% pada T3-4 dibanding 21,4% pada T1-2), dan peningkatan stadium tumor (44,9% pada stadium III-IV dibanding 19,0% pada stadium I-II).<sup>57</sup>
3. Tingkat ekspresi EGFR dapat digunakan sebagai prognostik. Terdapat korelasi yang bermakna antara ekspresi EGFR dengan resistansi terhadap kemoterapi dan radiasi. Tingkat ekspresi yang tinggi mengindikasikan hasil akhir yang buruk dan survival yang pendek.<sup>15,57</sup>
4. Beberapa *ligand* EGFR seperti EGF dan TGF- $\alpha$  turut berperan langsung terhadap pertumbuhan dan progresivitas kanker. Di antaranya yaitu, menginduksi angiogenesis, menginduksi pelepasan sitokin, deposisi matriks ekstraseluler, memengaruhi lingkungan pertumbuhan sel kanker, dan lain-lain.<sup>15,48</sup>

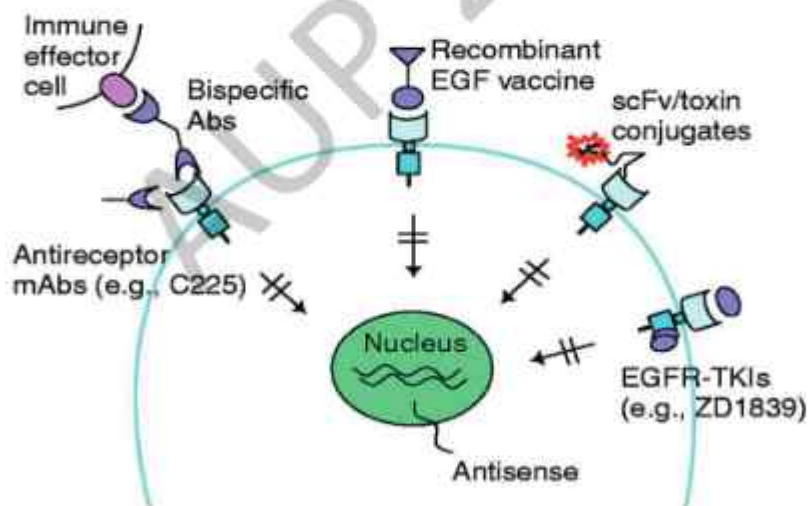
Walaupun fakta-fakta pada kanker paru (NSCLC) belum sepenuhnya menjanjikan, namun setidaknya terdapat peluang bahwa manipulasi jalur transduksi sinyal

EGFR dapat dipakai sebagai terobosan baru terapi anti kanker.<sup>15,48</sup>

### Strategi

Beberapa strategi yang berpotensi untuk digunakan menghambat transduksi sinyal melalui jalur EGFR antara lain: penghambatan domain *ligand-binding* ekstraseluler; penghambatan domain tirosin kinase intraseluler; penghambatan terhadap *ligand*; dan penghambatan terhadap sintesis EGFR (Gambar 12).<sup>15,48</sup>

Penghambatan domain *ligand-binding* ekstraseluler dapat dilakukan dengan menggunakan antibodi monoklonal



Gambar 12. Strategi penghambatan transduksi sinyal EGFR. (EGFR-TKI= *epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor*; mAbs= *monoclonal antibodies*; scFv= *single-chain fragment variable*; EGF= *epidermal growth factor*).<sup>48</sup>

yang menghalangi ikatan dengan *ligand*. Beberapa contoh antibodi monoklonal yang saat ini tengah dikembangkan antara lain *IMC-C225* dan *ABX-EGF*. Strategi lain yang juga diteliti adalah mempermudah sel-sel imunokompeten (*NK cell*) untuk mengenali sel kanker dengan cara “membuat” antibodi bispesifik (misalnya *MDX-447*) yang memiliki kemampuan mengikat domain *ligand-binding* ekstraseluler maupun *epitope* yang berada pada permukaan sel-sel imunokompeten. Antibodi juga dapat dikonjugasikan dengan toksin. *Single-chain fragment variable* (*scFv*) misalnya, dapat dikonjugasikan dengan *pseudomonas endotoxin A* (*ETA*) atau toksin lainnya, menjadi *scFv-14e1-ETA-fusion toxin* yang mampu berikatan dengan *EGFR* dan *EGFRvIII* dengan afinitas yang sama, namun dengan toksisitas yang 100 kali lipat terhadap tumor yang mengekspresikan.<sup>48</sup>

Molekul *EGFR tyrosine kinase inhibitor* (*EGFR-TKI*) dapat digunakan untuk menghambat domain tirosin kinase intraseluler dengan menghalangi terjadinya ikatan *ATP* dan domain tirosin kinase. Hal tersebut akan menghambat aktivitas tirosin kinase dan otofosforilasi, serta menghambat transduksi sinyal melalui jalur *EGFR*. Beberapa contoh molekul jenis ini antara lain adalah *ZD1839* (*gefitinib*) dan *OSI-774* (*erlotinib*) yang telah melewati fase penelitian klinis.<sup>15,48,58</sup>

*Gefitinib* adalah senyawa *anilinoquinazoline* dengan berat molekul ~447Da. *Gefitinib* mampu menghambat *EGFR*



*tyrosine kinase* dengan konsentrasi inhibitor 50% sebesar 0,27-33  $\mu\text{mol}$  per liter, atau seratus kali lebih kecil daripada konsentrasi yang dibutuhkan untuk menghambat kinase *HER2*, *KDR*, *MEK-1*, atau *MEK-2*. Senyawa ini aktif secara oral dengan bioavailabilitas sekitar 60%. Kadar puncak plasma dicapai 3-7 jam setelah dosis oral. Konsentrasi *steady state* dicapai setelah 10 hari. Eliminasi *gefitinib* melalui metabolisme di hati terutama melalui *CTP3A4* dan diekskresi dalam *faeces*. Ekskresi melalui ginjal sangat kecil (< 4%). Obat-obat lain yang dimetabolisme melalui *CYP3A4* (seperti *rifampicin*, *phenytoin*, *ketoconazole*, atau *itraconazole*) juga warfarin, ranitidin, dan cimetidin berpotensi menimbulkan interaksi dengan *gefitinib*.<sup>59</sup>

### Validasi Preklinik

Baik penelitian *in vitro* maupun *in vivo* membuktikan bahwa EGFR-TKI dapat menghambat proses pertumbuhan dan progresi kanker, yakni proliferasi, apoptosis, metastasis, dan angiogenesis. *Gefitinib* mampu menghentikan siklus pertumbuhan sel, meningkatkan apoptosis, dan memiliki efek anti-angiogenik pada suatu penelitian *in vitro*.<sup>60</sup> *Gefitinib* mampu menghalangi migrasi sel kanker dengan cara menghambat aktivitas *p21-activated kinase 1* yang berperan penting menentukan arah pergerakan dan *survival* sel.



Penelitian-penelitian *in vivo* pada beberapa jenis kanker (antara lain: prostat, payudara, ovarium, usus besar, dan NSCLC) juga mendukung hasil penelitian *in vitro*.<sup>60,61</sup> Uji preklinik menunjukkan bahwa *gefitinib* berpotensi untuk digunakan secara kombinasi dengan kemoterapi sitotoksik atau *ionizing* radioterapi.<sup>62,63</sup>

### Validasi Klinik

Data-data penelitian klinis menunjukkan bahwa *gefitinib* bermanfaat untuk beberapa jenis tumor solid. Efek samping yang sering dijumpai adalah diare, ruam kulit (*rash*) ringan, dan reversibel.<sup>64,65</sup> Hasil uji klinis fase II membuktikan manfaatnya pada kanker kepala dan leher, serta NSCLC. Saat ini *gefitinib* telah melewati uji klinis fase III yang mengevaluasi terapi kombinasi *gefitinib* dengan kemoterapi sitotoksik pada penderita NSCLC.<sup>64</sup> Selain antiproliferasinya (menghasilkan *stable disease*) yang telah diprediksi sebelumnya, beberapa penderita bahkan berhasil mencapai respons parsial.

Pada penderita NSCLC, *gefitinib* hanya diindikasikan untuk stadium IIIB (*locally advance*) dan stadium IV (metastasis). Tiga dari empat uji klinis fase I pada penderita NSCLC yang gagal dengan beberapa macam regimen kemoterapi, ternyata melaporkan adanya perbaikan radiologis pada 10% penderita diikuti dengan perbaikan gejala klinis.<sup>64,66</sup> Selanjutnya

pada uji klinis fase II didapatkan perbaikan radiologis pada 14%, dan perbaikan gejala klinis pada 39% penderita.<sup>67,68</sup> Diperoleh perbaikan kualitas hidup sebesar 40,3–43,1% dari hasil pengukuran menggunakan kuesioner *Functional Assessment of Cancer Therapy–Lung Cancer Subscale*. Hanya dalam waktu satu minggu setelah awal pengobatan, dicapai perbaikan radiologis dan menetap dengan median durasi 12 bulan (rentang waktu: 4 bulan hingga > 60 bulan).<sup>69</sup>

Pada uji klinis fase III (multinasional, random, buta ganda, dengan kontrol plasebo) yang menggabungkan *gefitinib* dengan kemoterapi kombinasi *cisplatin+gemcitabine* dan *carboplatin+paclitaxel* (INTACT 1 dan INTACT 2), ternyata tidak didapatkan perbaikan yang bermakna dibandingkan pengobatan tunggal kemoterapi. Diduga kedua modalitas terapi tersebut bekerja terhadap sasaran yang sama sehingga tidak menimbulkan efek aditif bila digabungkan. Kemungkinan yang lain adalah adanya faktor tertentu (misalnya *sequencing*) yang menentukan hasil interaksi antara *gefitinib* dengan kemoterapi.<sup>70</sup>

Dari analisis grafik *Kaplan-Meier* pada penelitian INTACT 2, ada kemungkinan bahwa *gefitinib* mampu mempertahankan respons terhadap kemoterapi setelah kemoterapi tersebut dihentikan. Dengan demikian, ada kemungkinan bahwa manfaat maksimal pemberian *gefitinib* adalah apabila diberikan secara bergantian

Tabel 4. Faktor-faktor klinis pre-pengobatan yang memprediksi sensitivitas terhadap *gefitinib*.<sup>70</sup>

Faktor-faktor yang memprediksi sensitivitas terhadap Gefitinib
Tidak pernah merokok
Hasil PA adenokarsinoma tipe bronkioloalveolar
Jenis kelamin wanita
Dilahirkan di/suku bangsa Asia Timur
Faktor yang tidak memprediksi sensitivitas terhadap Gefitinib
Jenis kemoterapi yang diberikan sebelumnya
Jumlah siklus regimen kemoterapi sebelumnya
Intensitas pewarnaan EGFR pada specimen PA (IHC)

dengan kemoterapi. Dosis optimal *gefitinib* pada penelitian-penelitian tersebut adalah 250 mg per hari.<sup>69</sup>

Hasil penelitian banyak menunjukkan bahwa respons hanya didapatkan pada sebagian penderita. Oleh karena itu, para peneliti berusaha untuk melakukan identifikasi mengenai faktor-faktor yang dapat memengaruhi keberhasilan terapi *gefitinib* (Tabel 4). Pada penelitian internasional IDEAL 1<sup>67</sup> dan IDEAL 2<sup>68</sup> respons yang lebih baik didapatkan pada penderita suku bangsa Jepang, jenis kelamin wanita, status *performance* 0-1, gambaran histologi adenokarsinoma, dan yang tidak pernah merokok. Selain itu sensitivitas terhadap *gefitinib* tampaknya juga ditentukan oleh jenis mutasi domain tirosin kinase dari EGFR. Delesi atau substitusi asam amino pada exon 18, 19, dan 21 diduga kuat sebagai prediktor sensitivitas terhadap *gefitinib*. Data-data tersebut perlu dipertimbangkan dengan seksama

sebelum mulai memberikan *gefitinib* pada penderita NSCLC.<sup>64</sup>

## RESISTANSI TERHADAP EGFR-TKI

Saat ini identifikasi mutasi gen EGFR pada pengobatan NSCLC menjadi penting karena mutasi EGFR berfungsi sebagai faktor prediktif untuk kepekaan obat. Di sisi lain, muncul masalah klinis baru yang akhir-akhir ini banyak diteliti, yaitu adanya resistansi terhadap agen EGFR-TKI. Terdapat dua mekanisme terjadinya resistansi EGFR-TKI, yaitu resistansi primer dan resistansi yang didapat (*acquired resistance*). Adanya mutasi insersi pada exon 20 gen EGFR dan adanya mutasi KRAS serta aktivasi jalur sinyal paralel VEGF, diyakini merupakan penyebab terjadinya resistansi primer terhadap terapi EGFR-TKI. Sedangkan resistansi yang didapat biasanya terjadi dalam waktu 6-12 bulan setelah mendapat terapi awal dengan EGFR-TKI. Penyebab terjadinya resistansi yang didapat, yaitu adanya mutasi sekunder T790M pada gen EGFR, amplifikasi gen MET, dan adanya overekspresi dari *hepatocyte growth factor* (HGF).<sup>71</sup>

### Mutasi Sekunder T790M pada Gen EGFR

Mutasi sekunder dari gen EGFR dilaporkan sebagai mekanisme pertama terjadinya resistansi EGFR-TKI pada tahun 2005. Mutasi sekunder terjadi akibat perubahan

*threonine* menjadi *methionine* pada kodon 790 (T790M). Sebuah pemodelan struktur kristal menunjukkan bahwa T790 terletak di regio katalitik tempat ikatan ATP dengan *gefitinib* atau *erlotinib*. Adanya mutasi sekunder tersebut menyebabkan obat tidak dapat berikatan dengan ATP sehingga proses transduksi sinyal EGFR akan terus terjadi. Sebuah analisis baru-baru ini menunjukkan bahwa mutasi T790M tidak berpengaruh langsung terhadap afinitas ikatan EGFR dan EGFR-TKI, tetapi justru meningkatkan afinitas ikatan EGFR dan ATP sehingga menyebabkan penurunan relatif dalam mengikat EGFR-TKI. Hal tersebut sesuai dengan banyak penelitian yang melaporkan bahwa peningkatan afinitas ATP adalah mekanisme utama di mana mutasi T790M memberikan resistansi obat.<sup>71,72</sup>

Mekanisme bagaimana mutasi sekunder T790M bisa terjadi pada gen EGFR, sampai sekarang belum dapat dijelaskan. Penelitian melaporkan bahwa sebelum terapi *gefitinib* diberikan, sebenarnya mutasi sekunder T790M telah terjadi dengan frekuensi rendah, namun tidak terdeteksi karena diselubungi oleh sel kanker. Setelah mendapat terapi *gefitinib*, jumlah sel kanker berkurang akibatnya perlahan-lahan mutasi sekunder T790M mulai tampak.<sup>72,73</sup>

## Amplifikasi Gen MET

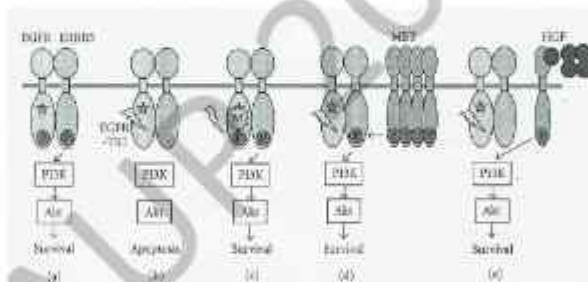
*Dana-Farber Institute* melaporkan bahwa amplifikasi gen MET berhubungan dengan resistansi terhadap *gefitinib* pada tahun 2007. MET adalah reseptor tirosin kinase yang afinitasnya tinggi terhadap *hepatocyte growth factor* (HGF) dan terlibat dalam metastasis, invasi, dan angiogenesis tumor. MET menyebabkan fosforilasi reseptor *ErbB3*, sehingga transduksi sinyal jalur PI3K/*Akt* tetap teraktivasi (Gambar 9). Karena fenomena tersebut, sinyal proliferasi sel kanker akan terus berjalan walaupun fosforilasi EGFR telah dihambat *gefitinib*. Akibatnya, sel kanker menjadi resistan terhadap *gefitinib*. Namun apabila sinyal MET pada sel yang resistan dihambat, maka sel akan kembali sensitif terhadap *gefitinib*.<sup>72,74</sup>

Insiden terjadinya amplifikasi gen MET pada pasien yang mengalami resistansi yang didapat sekitar 21%, sedangkan insiden pada pasien yang tidak mendapat terapi lebih jarang hanya 3%. Adanya temuan bahwa amplifikasi gen MET juga dapat terjadi pada pasien yang tidak diterapi, menimbulkan suatu kemungkinan bahwa sel yang telah mengalami amplifikasi gen MET sebelum pengobatan, jumlahnya bertambah setelah mendapat terapi dengan EGFR-TKI. Mekanisme tersebut sama dengan terjadinya mutasi sekunder T790M.<sup>71,74</sup>



## Overeksprresi HGF

Pada tahun 2008 sebuah kelompok riset Jepang melaporkan bahwa overeksprresi *hepatocyte growth factor* (HGF), suatu *ligand* spesifik MET, ternyata berhubungan dengan resistansi terhadap EGFR-TKI. *Hepatocyte growth factor* (HGF) mengaktifkan sinyal jalur PI3K/Akt melalui fosforilasi MET. Menariknya, meskipun MET mengaktifkan sinyal *downstream* melalui reseptor *ErbB3* dan HGF menginduksi aktivasi sinyal melalui MET, namun aktivasi sinyal yang dilakukan HGF tidak tergantung oleh *ErbB3* atau EGFR (Gambar 13).<sup>72</sup>



**Gambar 13.** Mekanisme resistansi yang didapat (*acquired resistance*) terhadap EGFR-TKI. (a) Sinyal bertahan hidup melalui jalur PI3K/Akt dalam sel NSCLC dengan mutasi pengaktif EGFR (bertanda bintang). (b) EGFR-TKI menghambat fosforilasi EGFR dan sinyal kelangsungan hidup dimatikan, yang mengarah ke apoptosis sel. (c) Mutasi T790M sekunder mencegah pengikatan EGFR-TKI ke EGFR, menghasilkan sel bertahan hidup. (d) MET yang diperkuat menyebabkan fosforilasi ERBB3. Bahkan ketika fosforilasi EGFR dihambat oleh EGFR-TKI, aktivasi jalur PI3K/Akt dipertahankan melalui ERBB3. (e) HGF menginduksi aktivasi jalur PI3K/Akt melalui MET; aktivasi ini tidak tergantung pada ERBB3 atau EGFR.<sup>72</sup>

## STRATEGI UNTUK MENGATASI RESISTANSI YANG DIDAPAT

*Gefitinib* dan *erlotinib* merupakan golongan EGFR-TKI yang bersifat *reversible*, yang juga dikenal sebagai generasi pertama dari EGFR-TKI. Sebaliknya, generasi kedua dari EGFR-TKI atau disebut juga *irreversible* EGFR-TKI merupakan obat yang saat ini sedang dikembangkan untuk mengatasi adanya resistansi. Tidak seperti generasi pertama EGFR-TKI, generasi kedua ini berikatan secara kovalen dan *irreversible* dengan residu sistein reseptor EGFR. Hal tersebut menyebabkan terjadinya hambatan aktivitas EGFR kinase walaupun terdapat mutasi sekunder T790M.<sup>73</sup>

Pada suatu studi preklinik, agen inhibitor *irreversible* tersebut telah menunjukkan aktivitas melawan mutasi sekunder T790M. Beberapa agen inhibitor *irreversible* yang saat ini sedang dalam uji klinis antara lain *HKI-272* dan *BIBW2992*, keduanya merupakan inhibitor ganda melawan EGFR dan *HER2*, agen lainnya, yaitu *PF-00299804* yang merupakan suatu multi inhibitor terhadap EGFR, *HER2*, dan *HER4*.<sup>74</sup>



AUP 2021

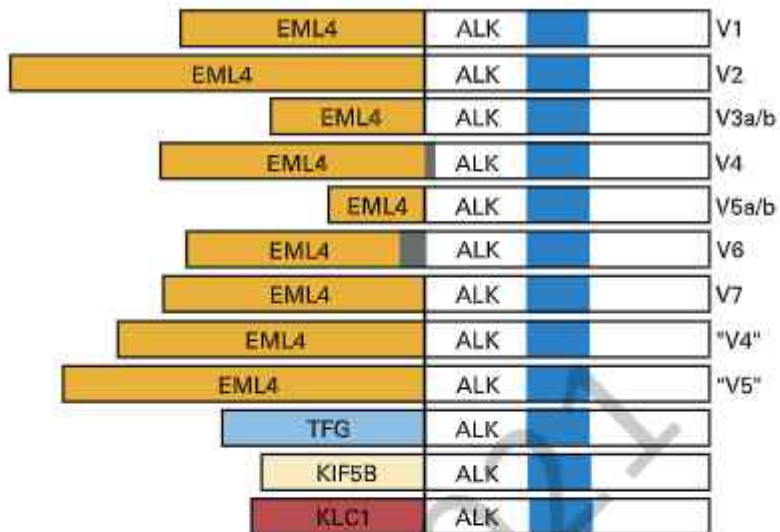


## ALK (ANAPLASTIC LYMPHOMA KINASE) GENE REARRANGEMENT

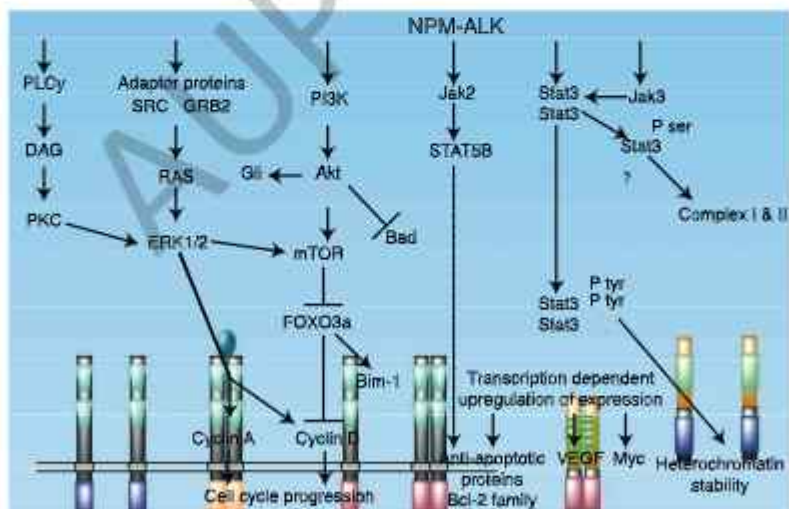
---

### JALUR PENSINYALAN ALK

Pertama kali ditemukan sebelum tahun 1996, *anaplastic lymphoma kinase* (ALK) merupakan *oncogene* yang berfusi dengan *nucleophosmin* (NPM) pada subset *anaplastic large-cell lymphomas* (ALCLs).<sup>75</sup> *Nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase* (NPM-ALK) berasal dari translokasi yang melibatkan kromosom 2p yang mengandung ALK dan kromosom 5q yang mengandung NPM.<sup>76</sup> *Echinoderm microtubule-associated protein-like 4* (EML4-ALK) merupakan fusi ALK yang dominan pada kanker paru, sebagai *gene arrangement* somatik. Ditemukan tahun 2007 pada pasien kanker paru di Jepang. Jenis fusi yang lain di antaranya TFG-ALK, KLC1-ALK, dan KIF5B-ALK.<sup>77,78,79</sup>



Gambar 14. Berbagai protein yang berfusi dengan ALK yang diidentifikasi pada NSCLC.<sup>60</sup>



Gambar 15. Aktivasi jalur ALK.<sup>62</sup>

Jenis ALK *wild type* (atau *non-rearranged*) mengode reseptor tirosin kinase (RTK) yang berperan pada perkembangan sistem saraf.<sup>51</sup> Pada dewasa ekspresi ALK kebanyakan terbatas pada sistem saraf. Pada level seluler, ALK meregulasi jalur pensinyalan yang juga diatur oleh RTK lain, seperti *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K)-AKT, JAK-STAT, dan jalur RAS-*mitogen activated protein kinase* (MAPK). Protein yang berfusi dengan ALK bersifat onkogenik dan menyebabkan transformasi baik *in vitro* maupun *in vivo*.<sup>77</sup> Berbagai mekanisme yang menyebabkan pensinyalan pada ALK pada kanker antara lain adalah translokasi atau perubahan struktur, amplifikasi, mutasi, dan ekspresi berlebihan dari gen ALK (Gambar 15).<sup>82</sup>

Diperkirakan sekitar 2-7% penderita NSCLC memiliki ALK *rearrangement*.<sup>53</sup> Penderita tersebut resistan terhadap EGFR TKI. Namun, memiliki karakteristik klinis yang mirip dengan penderita EGFR mutasi, yaitu dengan histologi adenokarsinoma, tidak pernah merokok atau perokok ringan, tetapi mayoritas terjadi pada pria dan usia yang lebih muda.<sup>54</sup> ALK *rearrangement* pada NSCLC berhubungan kuat dengan riwayat tidak pernah merokok atau perokok ringan (< 10 pak/tahun). Pada data dasar penelitian *crizotinib* yang melibatkan 255 pasien, pasien yang tidak pernah merokok dan perokok ringan terdiri dari 70% dan 28% per kasus.<sup>85,86</sup> ALK *rearrangement* jarang ditemukan pada penderita *squamous cell carcinoma*.<sup>87</sup>

Deteksi ALK *rearrangement* pada spesimen tumor dapat dilakukan menggunakan imunohistokimia (IHC), *reverse transcription polymerase chain reaction* dari cDNA (RT-PCR), dan *fluorescence in situ hybridization* (FISH). Penderita dengan adenokarsinoma paru sebaiknya diperiksa ALK *gene arrangement*, baik dengan riwayat merokok maupun tidak.<sup>88</sup> Pemeriksaan IHC dan FISH adalah jenis pemeriksaan yang digunakan di Amerika untuk mengidentifikasi NSCLC dengan ALK positif.<sup>89</sup>

## INHIBITOR ALK

### Generasi Pertama Inhibitor ALK

*Crizotinib*, suatu inhibitor TKI multi-target (ALK, MET, dan ROS1), bersifat efektif dalam tata laksana pasien NSCLC stadium lanjut dengan ALK-positif.<sup>90</sup> Pada penelitian fase I (PROFILE 1001), 149 penderita NSCLC stadium lanjut dengan ALK-positif mendapatkan *crizotinib* 250 mg dua kali sehari. Sebagian besar pasien (71%) tidak pernah merokok dan 97% memiliki histologi adenokarsinoma. Median *progression free survival* (PFS) 9,7 bulan dan *overall response rate* (ORR) 60,8%. Estimasi *overall survival* (OS) pada 6 bulan dan 12 bulan adalah 87,9% dan 74,8%.<sup>91</sup> Efek samping yang sering dilaporkan adalah gangguan penglihatan, *nausea*, dan diare. Penelitian global fase II (PROFILE 1005) mengenai *crizotinib* sebagai terapi NSCLC stadium lanjut ALK-positif

yang mengalami progresi setelah menggunakan kemoterapi sitotoksik, menunjukkan ORR 59,8% dan median PFS 8,1 bulan.<sup>92</sup>

Penelitian fase III (PROFILE 1007) membandingkan *crizotinib* dengan *pemetrexed* atau *docetaxel* setelah gagal dengan lini pertama kemoterapi berbasis platinum. Total 347 penderita NSCLC stadium lanjut dengan ALK-positif diacak, kemudian didapatkan bahwa median PFS secara signifikan lebih panjang pada grup *crizotinib* (7,7 bulan) dibandingkan grup kemoterapi (3,0 bulan). ORR 63% pada grup *crizotinib* dan 20% pada grup kemoterapi. Pasien pada grup *crizotinib* dilaporkan memiliki pengurangan gejala terkait kanker dan perbaikan kualitas hidup yang lebih baik dibandingkan grup kemoterapi.<sup>93</sup> Pada grup *crizotinib*, efek samping level 3 atau 4 yang banyak dilaporkan adalah peningkatan aminotransferase (16%) dan neutropenia (13%). Pada grup kemoterapi, ORR dan PFS berbeda antara *pemetrexed* (29% dan 4,2 bulan) dan *docetaxel* (7% dan 2,6 bulan).<sup>94</sup>

Aktivitas *crizotinib* pada metastasis sistem saraf pusat masih merupakan kontroversi.<sup>95</sup> Banyak strategi terapi telah dilaporkan untuk mengatasi metastasis sistem saraf pusat, seperti *crizotinib* dosis tinggi dan *crizotinib* dosis tinggi yang dikombinasi dengan *pemetrexed* dosis tinggi.<sup>96,97</sup> Beberapa ahli menganjurkan progresi kelainan sistem saraf pusat setelah *crizotinib* agar diterapi dengan radioterapi sambil

melanjutkan *crizotinib*.<sup>98</sup> Pada penelitian PROFILE 1001 dan PROFILE 1005 menunjukkan bahwa 62% pasien melanjutkan *crizotinib* setelah dinyatakan mengalami progresi. Sebagian besar memiliki status performa yang baik dan 51% memiliki metastasis otak sebagai satu-satunya penyebab progresi.<sup>99</sup>

### **Mekanisme Resistansi *Crizotinib***

Walaupun terapi *crizotinib* memberikan respons pada awal terapi, terjadinya progresi tidak dapat dihindari setelah periode tertentu. Mekanisme resistansi *crizotinib* antara lain aktivasi jalur alternatif (EGFR dan KIT), *insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R)*, *epithelial-mesenchymal transition (EMT)*, dan amplifikasi ALK. Selain itu resistansi juga disebabkan oleh mutasi sekunder dari domain kinase ALK, seperti mutasi L1196M. Resistansi lain yang telah ditemukan antara lain mutasi C1156Y dan G1202R.<sup>100,101,102</sup> Pada beberapa pasien, mekanisme resistansi masih belum diketahui.<sup>103</sup>

Berbagai pendekatan untuk mengatasi resistansi *crizotinib* telah dikembangkan. Strategi yang paling sering digunakan adalah menggunakan generasi kedua inhibitor ALK untuk mengatasi resistansi yang dimediasi mutasi ALK sekunder. Strategi lain seperti kombinasi terapi dengan inhibitor Hsp90, inhibitor EGFR, inhibitor KIT (seperti *imatinib*), atau inhibitor IGF-1R.<sup>104,105</sup> Melanjutkan

terapi *crizotinib* setelah terjadinya progresi merupakan strategi lain untuk memperpanjang keuntungan terapi *crizotinib*.<sup>106</sup>

## Generasi Kedua Inhibitor ALK

Generasi kedua inhibitor ALK dirancang untuk memiliki aktivitas yang lebih poten, mengatasi mutasi resisten *crizotinib*, dan mengatasi metastasis sistem saraf pusat. Obat golongan ini yang telah dikenal adalah *ceritinib* dan *alectinib*. *Ceritinib* adalah inhibitor ALK poten yang diberikan secara oral.<sup>107</sup> Pada penelitian preklinik, *ceritinib* menunjukkan potensi antitumor yang lebih baik dibandingkan *crizotinib*, serta adanya aktivitas melawan berbagai mutasi resistansi *crizotinib* (L1196M, G1269A, S1206Y, I1171T, dan V1180L).<sup>108</sup>

Pada penelitian fase I (ASCEND-1), 750 mg sekali sehari adalah dosis maksimal yang dapat ditoleransi. Di antara 114 pasien yang menerima *ceritinib* minimal 400 mg/hari, nilai ORR 58% dan PFS 7,0 bulan. Di antara 80 pasien yang sebelumnya menerima *crizotinib*, nilai ORR 56% dan 19 pasien dengan resistansi *crizotinib* dilakukan biopsi tumor sebelum diberikan *ceritinib*. Mutasi ALK dan amplifikasi ALK ditemukan pada sebagian responden, namun pada sebagian lainnya tidak ditemukan. Di antara pasien yang tidak pernah mendapatkan *crizotinib* dan diterapi



*ceritinib* dengan dosis minimal 400 mg/hari, nilai ORR 62%. Jenis efek samping level 3 atau 4 yang sering ditemukan antara lain peningkatan *aspartate aminotransferase* (AST) (11%) dan diare (7%). Semua efek samping membaik setelah pemberhentian *ceritinib*.<sup>109</sup>

Pada penelitian ASCEND-1, total 246 pasien dengan NSCLC ALK-positif dilibatkan, termasuk 163 pasien yang sebelumnya diterapi inhibitor ALK (*crizotinib* atau *alectinib*) dan 83 pasien tanpa riwayat penggunaan inhibitor ALK. Nilai ORR adalah 58,5%, 54,6%, dan 66,3% pada seluruh populasi, grup dengan riwayat inhibitor ALK, dan grup tanpa riwayat ALK inhibitor. Median PFS adalah 8,2 dan 6,9 bulan pada seluruh populasi dan grup dengan riwayat inhibitor ALK. Sehubungan dengan aktivitas pada sistem saraf pusat, 124 pasien memiliki metastasis otak saat sebelum terapi. ORR intrakranial adalah 40% dan 70% pada grup dengan riwayat inhibitor ALK dan grup tanpa riwayat inhibitor ALK. *Ceritinib* memberikan respons yang lebih baik serta PFS yang lebih lama pada grup dengan riwayat inhibitor ALK dan grup tanpa riwayat inhibitor ALK. *Ceritinib* menunjukkan aktivitas yang lebih baik pada pasien dengan metastasis otak.<sup>110</sup>

*Alectinib* adalah inhibitor ALK yang selektif dan memiliki aktivitas dalam melawan berbagai mutasi resistansi *crizotinib* (L1196M, C1156Y, G1202R, G1269A, S1206Y, L1152R, F1174L, dan 1151T-ins).<sup>111,112,113</sup> Suatu

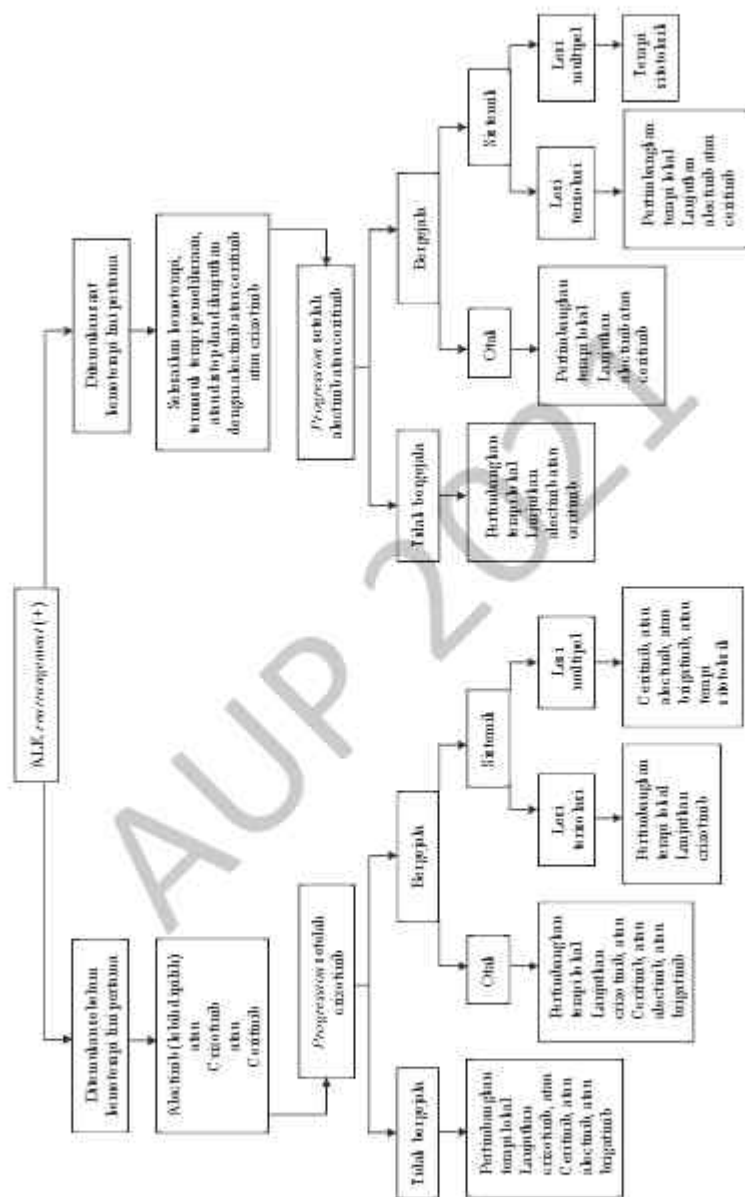
penelitian di Jepang yang melibatkan 35 pasien NSCLC ALK-positif, 29 pasien (83%) memiliki riwayat diterapi dengan inhibitor ALK. Pada 28 pasien dengan riwayat *crizotinib* sebelumnya, *alectinib* memberikan ORR 58,3%. Dua pasien dengan metastasis di otak mengalami respons komplit. Di Amerika, penelitian fase I/II (AF-002JG), pemberian *alectinib* 600 mg dua kali sehari menjadi dosis yang direkomendasikan pada fase II untuk pasien NSCLC ALK-positif dengan resistansi *crizotinib*. Nilai ORR yang didapat adalah 55%. Dari 32 pasien dengan metastasis sistem saraf pusat, nilai ORR adalah 52%.<sup>114</sup> Mutasi V1180L dan I1171T merupakan penyebab resistansi terhadap *alectinib*. *Ceritinib* dapat digunakan untuk mengatasi mutasi tersebut.<sup>115</sup>

**Table 5.** Karakteristik ALK inhibitor generasi kedua.<sup>108</sup>

Drugs	Targets other than ALK	Activity against E196M resistance mutation	Activity against C1156Y resistance mutation	Activity against G1202R resistance mutation	Activity against other crizotinib-resistant mutations	Lack of activity against resistance mutations
Ceritinib	IGF-1R, InsR, ROS1	Yes	No	No	G1269A, I1171T, S1206Y, L1152R, F1174L, V1180L	G1202R, I1171T, S1206Y, F1174C
Alectinib	LTK, GAK	Yes	Yes	No	G1269A, S1206Y, L1152R, F1174L, I151T-ins	G1202R, V1180L, I1171T
Brigatinib	ROS1, EGFR	Yes	Yes	Yes	G1269A, S1206Y, I151T-ins, F1174C, I1171T, D1203N, E1210K, F1245C	NA

Drugs	Targets other than ALK	Activity against L1196M resistance mutation	Activity against C1156Y resistance mutation	Activity against G1202R resistance mutation	Activity against other crizotinib-resistant mutations	Lack of activity against resistance mutations
Entrectinib	TrkA, TrkB, TrkC, ROS1	Yes	Yes	NA	NA	NA
PF-06463922	ROS1	Yes	NA	Yes	G1269A	NA
TSR-011	TrkA, TrkB, TrkC	Yes	NA	NA	NA	NA
ASP3026	ROS1, ACK	Yes	NA	NA	F1174L	NA
X-396	MET	Yes	Yes	NA	NA	NA
CEP-37440	FAK	NA	NA	NA	NA	NA

ALK, anaplastic lymphoma kinase; NA, not available.



Gambar 16. Algoritma Terapi pada ALK rearrangement (+) 110



## DRIVER MUTATIONS LAIN PADA NSCLC (NON-SMALL CELL LUNG CANCER)

---

### KRAS

Transduksi sinyal pertumbuhan dari berbagai tirosin kinase, termasuk EGFR dan MET diperankan oleh *Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog* (KRAS) yang berasal dari keluarga GTPase.<sup>116</sup> Mutasi KRAS ditemukan pada 30% adenocarcinoma dan 4% squamous cell carcinoma.<sup>117,118</sup> Mutasi KRAS lebih sering ditemukan pada orang kaukasia, riwayat merokok atau perokok aktif.<sup>119</sup> Pasien dengan kelainan ini memiliki prognosis yang lebih buruk serta resistan terhadap kemoterapi dan EGFR TKI.<sup>120,121</sup> Dibandingkan dengan KRAS *wild-type*, pasien dengan mutasi KRAS memiliki ketahanan hidup yang lebih pendek, sehingga mutasi KRAS dapat digunakan sebagai biomarker prognosis (165,167). Mutasi KRAS secara umum tidak terjadi bersamaan

dengan mutasi EGFR, ALK *rearrangement*, atau ROS1.<sup>122,123</sup> Walaupun KRAS adalah salah satu *driver mutation* yang paling awal ditemukan pada NSCLC<sup>124</sup>, terapi target masih menjadi tantangan. *Selumatinib*, suatu inhibitor MEK1/MEK2 menunjukkan keuntungan PFS untuk pasien dengan mutasi KRAS ketika dikombinasikan dengan *docetaxel* pada suatu penelitian fase II.<sup>125</sup>

## ROS1 REARRANGEMENTS

ROS1 adalah reseptor tirosin kinase yang termasuk ke dalam golongan insulin. Dengan kemiripannya dengan ALK, ROS1 menstimulasi proliferasi dan mencegah apoptosis. ROS1 *rearrangement* didapatkan pada 1-2% pasien NSCLC dan lebih sering terjadi pada wanita usia lebih muda dengan *adenocarcinoma*, tidak pernah merokok, dan mutasi EGFR, KRAS, serta ALK negatif.<sup>126,127</sup> *Crizotinib* sangat efektif untuk pasien dengan ROS1 *rearrangement* dan memberikan ORR 70%, termasuk respons komplit.<sup>128</sup>

## BRAF

BRAF merupakan bagian Raf kinase yang mengatur jalur kinase MAP. BRAF diketahui lebih banyak berperan pada melanoma, dan didapatkan pada 1-4% kasus adenokarsinoma paru.<sup>128</sup> Beberapa mutasi telah

teridentifikasi dan yang paling signifikan secara klinis adalah mutasi titik V600E. Mutasi ini menyebabkan fosforilasi tanpa sinyal normal dan terjadi pertumbuhan sel yang tidak terkontrol. V600E mencakup 90% dari melanoma BRAF-positif, namun hanya 50% pada adenokarsinoma paru.<sup>129</sup>

## MET

Amplifikasi MET ditemukan pada 2-4% NSCLC yang belum diterapi, namun dapat mencapai 20% pada NSCLC mutasi EGFR-positif yang telah mengalami resistan terhadap TKI.<sup>130</sup> Berbagai penelitian menunjukkan bahwa amplifikasi MET adalah salah satu penyebab penting terjadinya resistansi TKI.<sup>131</sup> MET terletak di kromosom 7 dan amplifikasi bisa terdeteksi dari FISH. Pada penelitian fase I, *crizotinib* menunjukkan manfaat pada NSCLC dengan amplifikasi MET, serta memiliki *response rate* 33%.<sup>132</sup>

## ERBB2 (HER2)

Frekuensi mutasi HER2 meningkat pada pasien NSCLC wanita, tidak pernah merokok, berasal dari Asia, serta lebih sering terjadi pada jenis adenokarsinoma. Mutasi HER2 dilaporkan terjadi pada 2% kasus NSCLC. Mutasi ini melibatkan *inframe insertions* pada exon 20.



Mutasi HER2 biasanya terjadi bersamaan dengan tumor yang memiliki mutasi EGFR atau KRAS.<sup>133</sup> Beberapa penelitian menunjukkan sel-sel yang memiliki mutasi HER2 mengalami aktivasi dan fosforilasi kontinu, serta menunjukkan resistansi terhadap EGFR-TKI. Terapi dengan TKI yang menarget aktivitas kinase dari EGFR dan HER2, seperti *lapatinib*, terbukti efektif.<sup>134</sup>

## AKT

Protein kinase B berperan dalam mediasi P13K *signaling* dan diaktivasi oleh PI3K- $\alpha$ . Protein kinase B sendiri merupakan suatu *serine threonine kinase* yang dikode oleh gen AKT1. Frekuensi mutasi AKT1 yang dilaporkan terjadi 1% pada NSCLC dan diidentifikasi hanya pada *squamous cell carcinoma*.<sup>135,136</sup>

## PIK3CA

Regio kromosom 3q (3q25-27) merupakan lokasi PIK3CA (3q26) yang sering mengalami amplifikasi pada kanker paru, khususnya *squamous cell carcinoma*. *Adenocarcinoma* dengan mutasi PIK3CA yang memiliki mutasi gen lain menunjukkan bahwa mutasi PIK3CA tidak cukup untuk menjelaskan patogenesisnya. Pada kebanyakan *squamous cell carcinoma*, mutasi PIK3CA tidak disertai mutasi lain.

Hal ini menunjukkan peran penting mutasi PIK3CA dalam patogenesis *squamous cell carcinoma*.<sup>137</sup>

## FGFR1

*Fibroblast growth factor receptor-1* merupakan tirosin kinase lain yang berperan dalam proliferasi sel. Berlawanan dengan mutasi lain, amplifikasi FGFR1 berhubungan dengan riwayat/status merokok serta angka ketahanan hidup yang lebih buruk. Amplifikasi FGFR1 terjadi pada 15-20% *squamous cell carcinoma*.<sup>138</sup> TKI untuk mutasi ini sedang dikembangkan pada penelitian fase I. Suatu penelitian TKI "BGJ398" pada pasien *squamous cell carcinoma* paru dengan amplifikasi FGFR1 menunjukkan respons parsial pada 15% pasien.<sup>139</sup>

## RET

Pada keadaan normal, RET (suatu tirosin kinase) berespons terhadap faktor pertumbuhan dan menyebabkan proliferasi sel. Mutasi RET terjadi pada 1-2% *adenocarcinoma* paru dan tidak ditemukan pada *squamous cell carcinoma*. Jalur ini lebih dipahami pada kelainan kanker tiroid dan agen yang telah disahkan untuk mutasi ini adalah inhibitor kinase multipel *vandetanib*, namun untuk RET-positif pada NSCLC masih belum ada terapi yang direkomendasikan.<sup>140</sup>

AUP 2021



## DAFTAR PUSTAKA

---

1. Grilli R, Oxman AD, Julian JA. Chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: how much benefit is enough?. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 1866-1872.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2013/](https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2013/), based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
3. Wright G, Manser RL, Byrnes G, Hart D, Campbell DA. Surgery for non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Thorax.* 2006 Jul; 61(7): 597-603.

4. Marino P, Pampallona S, Preatoni A, Cantoni A, Invernizzi F. Chemotherapy vs. supportive care in advanced non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis of the literature. *Chest*. 1994; 106: 861-865.
5. Non-small-Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *BMJ*. 1995; 311: 899-909.
6. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346: 92-98.
7. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *The Oncologist*. 2002; 7(4): 2-8.
8. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *The New England journal of medicine*. 2008; 358(11): 1160-1174.
9. Raymond E, Faivre S, Armand JP. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase as a target for anticancer therapy. *Drugs*. 2000; 60(1): 15-23.
10. Arteaga CL. Epidermal growth factor receptor dependence in human tumors: more than just expression?. *The Oncologist*. 2002; 7(4): 31-39.
11. Maione P, Gridelli C, Troiani T, Ciardiello F. Combining targeted therapies and drugs with multiple targets in the treatment of NSCLC. *The Oncologist*. 2006; 11: 274-284.
12. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil: pedoman diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Edisi III. Jakarta: Badan Penerbit FK UI; 2011. h. 1-5.

13. American Cancer Society. Lung cancer (non-small cell) [Internet]. [place unknown]: American Cancer Society; 2011. Available from <http://www.cancer.org/acs/groups/cid>.
14. Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women?. *Ann Oncol*. 2015; 26: 779-786.
15. Jemal A, Ma J, Rosenberg P S et al. Increasing lung cancer death rates among young women in southern and midwestern states. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 2739-2744.
16. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer Incidence in Five Continents [database online]. 2012. Available from <http://www.iarc.fr/>.
17. Hung RJ, McKay JD, Gaborieau V et al. A susceptibility locus for lung cancer maps to nicotinic acetylcholine receptor subunit genes on 15q25. *Nature*. 2008; 452: 633-637.
18. Wang Y, Broderick P, Webb E et al. Common 5p15.33 and 6p21.33 variants influence lung cancer risk. *Nat Genet*. 2008; 40: 1407-1409.
19. Torre LA, Bray F, Siegel RL et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65: 87-108.
20. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017; 67: 7-30.
21. GLOBOCAN. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide [database online]. 2012. Available from <http://www-dep.iarc.fr/>.
22. Jemal A, Ma J, Rosenberg P S et al. Increasing lung cancer death rates among young women in southern and midwestern states. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 2739-2744.

23. Toh CK, Gao F, Lim WT et al. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2245-2251.
24. Couraud S, Souquet PJ, Paris C et al. BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. *Eur Respir J.* 2015; 45: 1403-1414.
25. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JH, Beasley MB. The 2015 world health organization classification of lung tumors. *J Thorac Oncol.* 2015 Sep; 10(9): 1243-1260.
26. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143: e4005-4195.
27. Herbs RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer; molecular origins of cancer. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1367-1380.
28. Mayo Clinic. Lung cancer. Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER) [Internet]. Available from <http://www.mayoclinic.com/health/lungcancer/DS00038>.
29. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med.* 1985; 105: 503-507.
30. Cooper GM. *The cell: a molecular approach.* 2<sup>nd</sup> Edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000.
31. Bracci L, Schiavoni G, Sistigu A, Belardelli. Immune-based mechanism of cytotoxic chemotherapy. *Cell death differ.* 2014; 21(1): 15-25.

32. Socinski MA. Cytotoxic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Clinical cancer research*. 2004 Jun 15; 10(12 Pt 2): 4210s-4214s.
33. Liang YH, Shao YY, Liao BC, Lee HS, Yang JC, Cheng HM, et al. Cytotoxic chemotherapy as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer in Taiwan. *Journal of cancer*. 2016; 7(11): 1515-1523.
34. Zhang JW, Zhao YY, Guo Y, Xue C, Hu ZH, Huang Y, et al. The impact of both platinum-based chemotherapy and EGFR-TKI on overall survival of patients with advanced NSCLC. *Chinese journal of cancer*. 2014 Feb; 33(2): 105-114.
35. Zhou C, Yao LD. Strategies to improve outcome of patients with EGFR-mutant NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2016; 11(2): 174-186.
36. World Health Organization. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart [Internet]. [Lyon, France]: IARC Press; 2004. Chapter 1, WHO histological classification of tumours of the lung; p. 9-124. Available from: <https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/BB10.pdf>.
37. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 3543-3551.
38. Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes—the Achilles heal of cancer. *Science*. 2002; 297(5578): 63-64.



39. Fisher GH, Wellen SL, Klimstra D, et al. Induction and apoptotic regression of lung adenocarcinomas by regulation of a K-Rastransgene in the presence and absence of tumor suppressor genes. *Genes Dev.* 2001 Dec 15; 15(24): 3249-3262.
40. Weinstein IB, Begemann M, Zhou P, et al. Disorders in cell circuitry associated with multistage carcinogenesis: exploitable targets for cancer prevention and therapy. *Clin Cancer Res.* 1997 Dec; 3(12 Pt 2): 2696-2702.
41. Paik PK, Johnson ML, D'Angelo SP, Sima CS, Ang D, Dogan S, et al. Driver mutations determine survival in smokers and never smokers with stage IIIB/IV lung adenocarcinoma. *Cancer.* 2012; 118(23): 5840-5847.
42. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 Mar 4; 144(5): 646-674.
43. Dearden S, Stevens J, Wu YL, et al. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol.* 2013 Sep; 24(9): 2371-2376.
44. Alamgeer M, Ganju V, Watkins DN. Novel therapeutic targets in non-small cell lung cancer. *Curr Opin Pharmacol.* 2013 Jun; 13(3): 394-401.
45. Arteaga CL. The epidermal growth factor receptor: from mutant oncogene in nonhuman cancers to therapeutic target in human neoplasia. *J Clin Oncol.* 2001 Sep 15; 19(18 Suppl):325-405.
46. Hanahan D and Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 2000 Jan 7; 100(1): 57-70.
47. Yarden Y and Slikowski MX. Untangling the ErbB signaling network. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001 Feb; 2(2): 127-137.

48. Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *The Oncologist*. 2002; 7(4): 2-8.
49. Yarden Y and Slikowski MX. Untangling the ErbB signaling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001 Feb; 2(2): 127-137.
50. Muthuswamy SK, Gilman M, Brugge S. Controlled dimerization of ErbB receptors provides evidence for differential signaling by homo- and heterodimers. *Mol Cell Biol*. 1999 Oct; 19(10): 6845-6857.
51. Brabender J, Danenberg KD, Metzger R, et al. Epidermal growth factor receptor and HER2-neu mRNA expression in non-small cell lung cancer is correlated with survival. *Clin Cancer Res*. 2001 Jul; 7(7): 1850-1855.
52. Moscatello DK, Holgado-Madruga M, Godwin AK, et al. Frequent expression of a mutant epidermal growth factor receptor in multiple human tumors. *Cancer Res*. 1995; 55: 5536-5539.
53. Janmaat ML and Giaccone G. Small-molecule epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *The Oncologist*. 2003; 8: 576-586.
54. Piythilake CJ, Frost AR, Manne U, et al. Differential expression of growth factors in squamous cell carcinoma and precancerous lesions of the lung. *Clin Cancer Res*. 2002; 8: 734-744.
55. Franklin WA, Veve R, Hirsch FR, Helfrich BA, Bunn PA Jr. Epidermal growth factor receptor family in lung cancer and premalignancy. *Semin Oncol*. 2002; 29: 3-14.
56. Scagliotti GV, Selvaggi G, Novello S, Hirsch FR. The biology of epidermal growth factor receptor in lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 4227s-4232s.

57. Santini J, Formento JL, Francoual M, et al. Characterization, quantification, and potential clinical value of the epidermal growth factor receptor in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 1991; 13: 132-139.
58. Maione P, Gridelli C, Troiani T, Ciardiello F. Combining targeted therapies and drugs with multiple targets in the treatment of NSCLC. *The Oncologist*. 2006; 11: 274-284.
59. Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, et al. FDA drug approval summary: Gefitinib (ZD1839) (Iressa<sup>®</sup>) tablets. *Oncologist*. 2004; 22: 303-306.
60. Ciardiello F, Caputo R, Bianco R, et al. Inhibition of growth factor production and angiogenesis in human cancer cells by ZD1839 (Iressa), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Clin Cancer Res*. 2001; 7: 1459-1465.
61. Sirotnak F, Zakowski MF, Miller VA, et al. Potentiation of cytotoxic agents against human tumors in mice by ZD1839 (Iressa), an inhibitor of EGFR tyrosine kinase, does not require high levels of expression of EGFR. *Proc Am Assoc Cancer Res*. 2000; 41: 482a.
62. Raben D, Helfrich BA, Chan D, et al. ZD1839, a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, alone and in combination with radiation and chemotherapy as a new therapeutic strategy in non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol*. 2002; 29(4): 37-46.
63. Ciardiello F, Caputo R, Damiano V, et al. Potentiation of cytotoxic drug activity in human cancer cells by ZD1839 (Iressa) an EGFR-selective tyrosine kinase inhibitor. *Proc Am Assoc Cancer Res*. 2000; 41: 11a.

64. Ranson M, Hammond LA, Ferry D, et al. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2240-2250.
65. Baselga J, Rischin D, Ranson M, et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in patients with five selective solid tumor types. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 4292-4302.
66. Herbst RS, Maddox AM, Rothenberg ML, et al. Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD1839 is generally well-tolerated and has activity in non-small-cell lung cancer and other solid tumors. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 3815-3825.
67. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 2237-2246.
68. Kris MG, Natale RB, Herbst R, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small-cell lung cancer. *JAMA.* 2003; 290: 2149-2158.
69. Lynch T. Clinical benefit in NSCLC: the evidence for gefitinib (Iressa, ZD1839). *EJC.* 2003; 8(1): 17-22.
70. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancer from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib (Iressa) and erlotinib (Tarceva). USA: *Proc Natl Acad Sci.* 2004; 101: 13306-13311.

71. Kosaka T, Yamaki E, Mogi A, Kuwano H. Mechanism of resistance to EGFR-TKIs and development of a new generation of drugs in non-small-cell lung cancer. *J Biomed Biotech.* 2011; 2011: 165214.
72. Uramoto H, Mitsudomi T. Which biomarker predict benefit from EGFR-TKI treatment for patient with lung cancer?. *B J Cancer.* 2007; 96(6): 857-863.
73. Inukai M, Toyooka S, Ito S, Asano H, Ichihara S, Soh J, et al. Presence of epidermal growth factor receptor gene T790M mutation as a minor clone in non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2006; 66: 7854-7858.
74. Zhang X, Chang A. Molecular predictors of EGFr-TKI sensitivity in advanced non-small cell lung cancer. *Int J Med Sci.* 2008; 5(4): 209-217.
75. Morris SW, Kirstein MN, Valentine MB, et al. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science.* 1994; 263: 1281-1284.
76. Lawrence B, Perez-Atayde A, Hibbard MK, et al. TPM3-ALK and TPM4-ALK oncogenes in inflammatory myofibroblastic tumors. *Am J Pathol.* 2000; 157: 377-384.
77. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007; 448: 561-566.
78. Takeuchi K, Choi YL, Togashi Y, et al. KIF5B- ALK, a novel fusion oncokinase identified by an immunohistochemistry-based diagnostic system for ALK-positive lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 3143- 3149.
79. Togashi Y, Soda M, Sakata S, et al. KLC1-ALK: A novel fusion in lung cancer identified using a formalin-fixed paraffin-embedded tissue only. *PLoS One.* 2012; 7: e31323.

80. Horn L, Pao W. EML4-ALK: Honing in on a new target in nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:4232-4235.
81. Chiarle R, Voena C, Ambrogio C, et al. The anaplastic lymphoma kinase in the pathogenesis of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8: 11-23.
82. Mathas S, Kreher S, Meaburn KJ, et al. Gene deregulation and spatial genome reorganization near breakpoints prior to formation of translocations in anaplastic large cell lymphoma. USA: *Proc Natl Acad Sci*. 2009; 106:5831-5836.
83. Fossella FV, Putnam JB, Komaki R. *Lung Cancer*. M.D. Anderson Cancer Care Series. New York: Springer; 2003. 316 p.
84. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 4247-4253.
85. Shaw AT, Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2011; 17: 2081.
86. Solomon B, Varella-Garcia M, Camidge DR. ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung. *J Thorac Oncol*. 2009 Dec; 4(12): 1450-4.
87. Wong DW, Leung EL, So KK, et al. The EML4-ALK fusion gene is involved in various histologic types of lung cancers from nonsmokers with wild-type EGFR and KRAS. *Cancer*. 2009; 115: 1723-1733.
88. Weickhardt A, Doebele R, Purcell W, Bunn P, Oton A, Rothman M, et al. Symptomatic reduction in free testosterone levels secondary to crizotinib use in male cancer patients. *Cancer*. 2013; 119: 2383-2390.

89. Ignatius Ou SH, Azada M, Hsiang DJ, et al. Next-generation sequencing reveals a Novel NSCLC ALK F1174V mutation and confirms ALK G1202R mutation confers high-level resistance to alectinib (CH5424802/RO5424802) in ALK-rearranged NSCLC patients who progressed on crizotinib. *J Thorac Oncol*. 2014;9:549.
90. Cui J, Tran-Dubé M, Shen H, Nambu M, Kung P, Pairish M, et al. Structure based drug design of crizotinib (PF-02341066), a potent and selective dual inhibitor of mesenchymal-epithelial transition factor (c-MET) kinase and anaplastic lymphoma kinase (ALK). *J Med Chem*. 2011;54:6342-6363.
91. Camidge D, Bang Y, Kwak E, Iafrate A, Varella-Garcia M, Fox S, et al. Activity and safety of crizotinib in Patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2012;13:1011-1019.
92. Kim D, Ahn M, Shi Y, De Pas T, Yang P, Riely G, et al. Results of a global phase II study with crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *ASCO Meeting*. 2012. Abstracts 30: abstract 7533.
93. Shaw A, Kim D, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:2385-2390.
94. Hanna N, Shepherd F, Fossella F, Pereira J, De Marinis F, Von Pawel J, et al. Randomised phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2004;22:1589-1597.
95. Gainor J, Shaw A. Emerging paradigms in the development of resistance to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:3987-3996.

96. Gandhi L, Drappatz J, Ramaiya N, Otterson G. High-dose pemetrexed in combination with high-dose crizotinib for the treatment of refractory CNS metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2013;8:e3-e5.
97. Kim Y, Ozasa H, Nagai H, Sakamori Y, Yoshida H, Yagi Y, et al. High-dose crizotinib for brain metastases refractory to standar- dose crizotinib. *J Thorac Oncol.* 2013;8:e85-e86.
98. Takeda M, Okamoto I, Nakagawa K. Clinical impact of continued crizotinib administration after isolated central nervous system progression in patients with lung cancer positive for ALK rearrangement. *J Thorac Oncol.* 2013; 8: 654-657.
99. Ou S, Jänne P, Bartlett C, Tang Y, Kim D, Otterson G, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann Oncol.* 2014;25:415-422.
100. Katayama R, Shaw A, Khan T, Mino-Kenudson M, Solomon B, Halmos B, et al. Mechanisms of acquired crizotinib resistance in ALK-rearranged lung cancers. *Sci Transl Med.* 2012;4:120ra117.
101. Tanizaki J, Okamoto I, Okabe T, Sakai K, Tanaka K, Hayashi H, et al. Activation of her family signaling as a mechanism of acquired resistance to ALK inhibitors in EML4-ALK-positive non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2012;18:6219-6226.
102. Yamada T, Takeuchi S, Nakade J, Kita K, Nakagawa T, Nanjo S, et al. Paracrine receptor activation by microenvironment triggers bypass survival signals and ALK inhibitor resistance in EML4-ALK lung cancer cells. *Clin Cancer Res.* 2012;18:3592-3602.



103. Kobayashi Y, Sakao Y, Ito S, Park J, Kuroda H, Sakakura N, et al. Transformation to sarcomatoid carcinoma in ALK-rearranged adenocarcinoma, which developed acquired resistance to crizotinib and received subsequent chemotherapies. *J Thorac Oncol.* 2013;8:e75-e78.
104. Katayama R, Friboulet L, Koike S, Lockerman E, Khan T, Gainor J, et al. Two novel ALK mutations mediate acquired resistance to the next- generation ALK inhibitor alectinib. *Clin Cancer Res.* 2014;20:5686-5696.
105. Sasaki T, Okuda K, Zheng W, Butrynski J, Capelletti M, Wang L, et al. The neuroblastoma-associated F1174I ALK mutation causes resistance to an ALK kinase inhibitor in ALK-translocated cancers. *Cancer Res.* 2010; 70: 10038-10043.
106. Ou S, Janne P, Bartlett C, Tang Y, Kim D, Otterson G, et al. Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. *Ann Oncol.* 2014;25:415-422.
107. Galkin A, Melnick J, Kim S, Hood T, Li N, Li L, et al. Identification of NVP-TAE684, a potent, selective, and efficacious inhibitor of NPM- ALK. USA: *Proc Natl Acad Sci.* 2007;104:270-275,
108. Friboulet L, Li N, Katayama R, Lee C, Gainor J, Crystal A, et al. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discov.* 2014;4:662-673.
109. Shaw A, Kim D, Mehra R, Tan D, Felip E, Chow L, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;370:1189-1197.

110. Kim D, Mehra R, Tan D, Felip E, Chow L, Camidge D, et al. Ceritinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): results of the ASCEND-1 trial. ASCO Meeting. 2014. Abstracts 32: abstract 8003.
111. Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, Kodama T, Kobayashi T, Fukami T, et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. *Cancer Cell*. 2011;19:679-690.
112. Kinoshita K, Asoh K, Furuichi N, Ito T, Kawada H, Hara S, et al. Design and synthesis of a highly selective, orally active and potent anaplastic lymphoma kinase inhibitor (CH5424802). *Bioorg Med Chem*. 2012;20:1271-1280.
113. Kodama T, Tsukaguchi T, Yoshida M, Kondoh O, Sakamoto H. Selective ALK inhibitor alectinib with potent antitumor activity in models of crizotinib resistance. *Cancer Lett*. 2014;351:215-221.
114. Gadgeel S, Gandhi L, Riely G, Chiappori A, West H, Azada M, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK- rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15:1119-1128.
115. Katayama R, Friboulet L, Koike S, Lockerman E, Khan T, Gainor J, et al. Two novel ALK mutations mediate acquired resistance to the next- generation ALK inhibitor alectinib. *Clin Cancer Res*. 2014;20:5686-5696.
116. Alamgeer M, Ganju V, Watkins DN. Novel therapeutic targets in non-small cell lung cancer. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13:394-401.

117. Guin S, Ru Y, Wynes MW, et al. Contributions of KRAS and RAL in non-small-cell lung cancer growth and progression. *J Thorac Oncol.* 2013;8:1492-1501.
118. Suda K, Tomizawa K, Mitsudomi T. Biological and clinical significance of KRAS mutations in lung cancer: an oncogenic driver that contrasts with EGFR mutation. *Cancer Metastasis Rev.* 2010;29:49-60.
119. Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19:4273-4281.
120. Macerelli M, Caramella C, Faivre L, et al. Does KRAS mutational status predict chemoresistance in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)?. *Lung Cancer.* 2014; 83: 383-388.
121. Pao W, Wang TY, Riely GJ, et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med.* 2005;2:e17.
122. Sholl LM, Aisner DL, Varella-Garcia M, et al. Multi-institutional Oncogenic Driver Mutation Analysis in Lung Adenocarcinoma: The Lung Cancer Mutation Consortium Experience. *J Thorac Oncol.* 2015;10:768-777.
123. Ali G, Proietti A, Pelliccioni S, et al. ALK rearrangement in a large series of consecutive non-small cell lung cancers: comparison between a new immunohistochemical approach and fluorescence in situ hybridization for the screening of patients eligible for crizotinib treatment. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138:1449-1458.

124. Santos E, Martin-Zanca D, Reddy EP, et al. Malignant activation of a K-ras oncogene in lung carcinoma but not in normal tissue of the same patient. *Science*. 1984; 223: 661-664.
125. Janne PA, Shaw AT, Pereira JR, et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14:38-47.
126. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:1963-1971.
127. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol*. 2012;30:863-870.
128. Cardarella S, Ogino A, Nishino M, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(16):4532-4540.
129. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949-954.
130. Bean J, Brennan C, Shih JY, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *USA: Proc Natl Acad Sci*. 2007;104(52):20932-20937.
131. Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science*. 2007; 316(5827): 1039-1043.

132. Camidge DR et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2014;32:5s.
133. Wang SE, Narasanna A, Perez-Torres M, Xiang B, Wu FY, Yang S, Carpenter G, Gazdar AF, Muthuswamy SK, Arteaga CL. HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Cell.* 2006;10:25-38.
134. Perera SA, Li D, Shimamura T, Raso MG, Ji H, Chen L, Borgman CL, et al. HER2 YVMA drives rapid development of adenosquamous lung tumors in mice that are sensitive to BIBW2992 and rapamycin combination therapy. USA: *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106:474-479.
135. Ding L, Getz G, Wheeler DA, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature.* 2008;455:1069-1075.
136. Malanga D, Scrima M, De Marco C, et al. Activating E17K mutation in the gene encoding the protein kinase AKT1 in a subset of squamous cell carcinoma of the lung. *Cell Cycle.* 2008;7:665-669.
137. Zou ZQ, Zhang XH, Wang F, Shen QJ, Xu J, Zhang LN, Xing WH, Zhuo RJ, Li D. A novel dual PI3Kalpha/mTOR inhibitor PI-103 with high antitumor activity in non-small cell lung cancer cells. *Int J Mol Med.* 2009;24:97-101.
138. Dutt A, Ramos AH, Hammerman PS, et al. Inhibitor-sensitive FGFR1 amplification in human non-small cell lung cancer. *PLoS ONE.* 2011;6(6):e20351.

139. Heist RS, Sequist LV, Engelman JA. Genetic changes in squamous cell lung cancer: a review. *J Thorac Oncol.* 2012;7(5):924-933.
140. Wells SA, Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):767-772.

AUP 2021

# TERAPI TARGET *pada* KANKER PARU

Buku ini membahas perubahan paradigma, diagnosis, dan tata laksana kanker paru. Jika sebelumnya kanker paru jenis apapun diperlakukan sama karena obat yang tersedia hanyalah kemoterapi, maka perkembangan saat ini dengan ditemukannya berbagai macam mutasi gen yang mendorong pertumbuhan kanker paru, diagnosis dan tata laksananya ditujukan untuk menghambat jalur-jalur sinyal pada masing-masing gene yang mengalami mutasi. Dua jalur mutasi yang penting pada kanker paru adalah mutasi EGFR dan ALK *rearrangement*. Beberapa jenis obat yang ditujukan untuk secara khusus menghambat penghantaran sinyal pada jalur-jalur itu disebut terapi target.



**A**irlangga  
**U**niversity  
**P**ress

■ Pusat Penelitian dan Perontakan  
Universitas Airlangga

