

Terapi Personal sebagai Upaya Terobosan dalam Pengobatan Kanker Paru

by Dr. Laksmi Wulandari, Dr., Sp.p(k) Fk

Submission date: 19-Oct-2021 03:57PM (UTC+0800)

Submission ID: 1677932065

File name: an_dalam_Pengobatan_Kanker_Paru_Laksmi_Wulandari_FK_-_Salin.docx (3.17M)

Word count: 21420

Character count: 137995

**TERAPI PERSONAL SEBAGAI UPAYA
TEROBOSAN DALAM PENGOBATAN
KANKER PARU**

Laksmi Wulandari

PENDAHULUAN

WHO membagi kanker paru menjadi 2 kelas berdasarkan pada biologi, terapi, dan prognosis, yaitu *small cell carcinoma type lung cancer* (SCLC) dan *non-small cell carcinoma lung cancer* (NSCLC). Kanker paru tipe NSCLC adalah tipe yang paling umum, yaitu lebih dari 85% dari semua kanker paru, yang terdiri dari non-skuamosa karsinoma (adenokarsinoma, karsinoma sel besar, dan jenis sel lainnya) dan karsinoma sel skuamosa (epidermoid).

Biomarker merupakan alat baru yang digunakan untuk mengidentifikasi kanker paru dengan karakteristik molekular tertentu. *Biomarker* yang digunakan untuk memprediksi keefektifan terapi target pada NSCLC stadium lanjut adalah perubahan genom somatik yang dikenal sebagai "*driver mutations*". Penting untuk dapat memahami berbagai macam jalur *driver mutation* sebagai target pengobatan kanker paru. Oleh karena itu, telah dilakukan kajian berdasarkan studi yang dilakukan oleh penulis dan berdasarkan studi literatur yang relevan.

Oncogenic driver mutation bertanggung jawab atas inisiasi dan pemeliharaan sel kanker pada kasus NSCLC. Oleh karena itu, identifikasi profil mutasi pada kasus NSCLC terutama untuk kelompok adenokarsinoma merupakan suatu keharusan untuk memberikan terapi pengobatan yang sesuai sehingga hasil akhir yang diperoleh dapat lebih optimal. EGFR merupakan salah satu *driver gene* utama yang banyak diekspresikan pada penderita

NSCLC stadium lanjut khususnya dengan tipe adenokarsinoma baik di negara kawasan Asia-Pasifik (49,3%) maupun Rusia (18%). Di samping itu *vascular endothelial growth factor* (VEGF) yang merupakan salah satu keluarga molekul angiogenik, juga kerap ditemukan dalam kasus NSCLC. Terapi yang sesuai untuk mengatasi permasalahan tersebut adalah dengan EGFR TKI dan anti-VEGF.

BAB I

PERTUMBUHAN SEL KANKER PARU: TEORI AWAL KARSINOGENESIS

Pendahuluan

Pada tahun 2018 kanker ditetapkan sebagai penyebab kematian nomor dua di dunia, terhitung sekitar 9,6 juta kematian atau sekitar 1 dari 6 kematian yang disebabkan oleh kanker. Sekitar 70% kematian akibat kanker terjadi pada negara-negara dengan pendapatan menengah ke bawah termasuk Indonesia.¹ Berdasarkan data dari Kementerian Kesehatan RI, lebih dari 30% dari kematian akibat kanker disebabkan oleh lima faktor risiko perilaku dan pola makan, yaitu: (1) indeks massa tubuh tinggi, (2) kurang konsumsi buah dan sayur, (3) kurang aktivitas fisik, (4) penggunaan rokok, dan (5) konsumsi alkohol berlebihan. Penggunaan rokok atau aktivitas merokok merupakan faktor risiko utama yang menyebabkan terjadinya lebih dari 20% kematian akibat kanker di dunia dan sekitar 70% kematian akibat kanker paru di seluruh dunia.²

Kanker paru adalah salah satu penyebab terbesar kematian akibat kanker setiap tahunnya. Kementerian Kesehatan RI juga menyebutkan, bahwa kanker paru tidak hanya merupakan jenis kanker dengan kasus baru tertinggi dan penyebab utama kematian akibat kanker pada penduduk laki-laki, namun kanker paru juga memiliki persentase kasus baru cukup tinggi pada penduduk perempuan, yaitu sebesar 13,6% dan kematian akibat kanker paru

sebesar 11,1%.² Sebelum kita membahas kanker paru lebih jauh, perlu kita pahami terlebih dahulu apa yang dimaksud dengan kanker.

Kanker merupakan suatu istilah yang umum untuk menggambarkan satu kelompok besar penyakit yang dapat mempengaruhi setiap bagian dari tubuh. Penyakit ini ditandai dengan pembelahan sel yang tidak terkendali. Istilah lain yang juga biasa digunakan adalah tumor ganas dan neoplasma. Kanker paru tidak datang tiba-tiba, kanker terjadi dengan proses yang cukup panjang. Dalam istilah kedokteran proses terbentuknya sel kanker dalam tubuh manusia disebut juga karsinogenesis. Selain itu juga ada berbagai faktor risiko yang mempengaruhinya. Ada faktor risiko yang "tidak dapat dikendalikan" (seperti usia, jenis kelamin, riwayat kanker sekeluarga) dan ada faktor yang "dapat dikendalikan" (polusi, gaya hidup, rokok dan infeksi kronik).³

Pertumbuhan Sel Kanker Paru: Teori Awal Karsinogenesis

Secara garis besar, karsinogenesis dapat dibedakan menjadi empat tahap, yaitu *tumor initiation*, *tumor promotion*, *malignant conversion*, dan *tumor progression*. Proses ini membutuhkan peran dari faktor lingkungan, seperti pajanan kronis zat karsinogenik dari luar tubuh. Selain itu, faktor pejamu juga memiliki peran dalam proses karsinogenesis. Penelitian epidemiologis menemukan, bahwa individu yang memiliki kelainan genetik seperti mutasi pada gen retinoblastoma (gen Rb), gen p-53, atau gen *epidermal-growth*

factor receptor (EGFR), memiliki kerentanan terhadap kanker paru meski tanpa pajanan faktor lingkungan.⁴

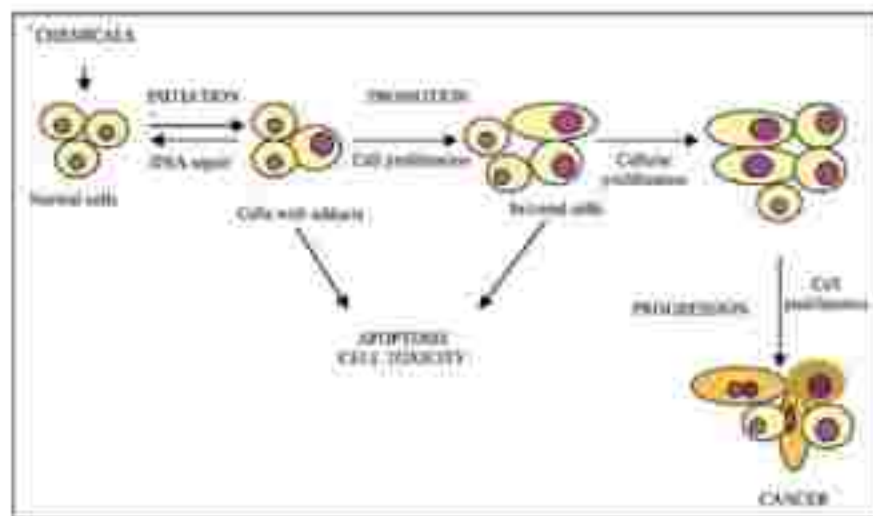
Tumor initiation (inisiiasi) terjadi akibat kerusakan genetik pada sel normal secara ireversibel. Selama proses sintesis DNA, karsinogen maupun jejas kronis dapat menyebabkan perubahan/kelainan pada struktur DNA yang akhirnya akan menyebabkan mutasi. Perubahan dan gangguan struktur DNA ini kemudian mengaktivasi gen proto-onkogen atau menginaktivasi gen *tumor suppressor*. Komponen asap rokok dalam hal ini terbukti memiliki peran sebagai *tumor initiator*.⁴

Tahap selanjutnya, yaitu *tumor promotion* (promosi) yang merupakan sebuah ekspansi/proliferasi awal dari klon sel tertentu yang sebelumnya telah terinisiiasi (*clonal expansion*). Jika sel semakin sering membelah, maka kemungkinan untuk terjadinya mutasi juga semakin besar dan terakumulasi sehingga sel-sel tersebut menjadi ganas. Kumpulan sel ini disebut lesi preneoplastik. Zat-zat yang dapat menyebabkan *tumor promotion* pada kanker paru antara lain asap rokok, dioksin, dan *dichloro-diphenyl-trichloroethane* (DDT).⁴

Malignant conversion atau perubahan menjadi ganas, adalah kerusakan atau perubahan genetik yang terus berlanjut sehingga menyebabkan lesi preneoplastik berubah menjadi ganas. Sel lesi preneoplastik bertransformasi menjadi kelompok sel yang memiliki fenotip ganas, seperti tidak lagi memerlukan hormon pertumbuhan, proliferasi berlebihan dan tidak terkendali, atau kemampuan untuk menghindar dari apoptosis. Biasanya proses ini

dimediasi melalui aktivasi gen proto-onkogen maupun inaktivasi gen *tumor suppressor* yang berlebihan dan tidak terkontrol.⁴

Tahap terakhir yaitu, *tumor progression* (perkembangan lanjut), menunjukkan bahwa seiring berjalannya waktu sel-sel tersebut berfenotip ganas dan memiliki kecenderungan untuk lebih agresif. Contohnya adalah mulai terjadinya angiogenesis, lalu proses invasi, dan kemudian infiltrasi ke jaringan sekitar hingga akhirnya terjadi metastasis (anak sebar) ke jaringan lain.⁴ Seluruh tahap karsinogenesis ditunjukkan pada Gambar 1.1.



Gambar 1.1.

Ilustrasi tahapan karsinogenesis (Oliveira *et al.*, 2007).

Merokok Sebagai Faktor Risiko

Penggunaan tembakau merupakan faktor risiko paling penting dari kanker dan bertanggung jawab untuk sekitar 22% kematian akibat kanker.⁵ Terjadinya kanker paru sangat berkaitan

erat dengan riwayat merokok. Sekitar 10% perokok berat pada akhirnya didiagnosis menderita kanker paru.⁶

Jauh sebelum kedatangan orang Spanyol ke Amerika, kebiasaan merokok telah dikenal oleh bangsa Maya. Kebiasaan merokok menjadi bagian gaya hidup masyarakat Eropa pada abad 16 dan abad 17 setelah Colombus memperkenalkan tembakau ke Spanyol. Pada mulanya orang merokok dengan cara memakai pipa yang meniru pada cara merokok penduduk asli Amerika. Perubahan kebiasaan merokok mulai terjadi pada tahun 1840, namun produksi massal rokok mulai terjadi pada tahun 1881 sejak ditemukannya mesin produksi. Setelah itu, kebiasaan merokok menjadi sangat populer sejak 1920 menyusul adanya publikasi dan iklan yang berkembang pesat.⁷

Gangguan kesehatan akibat merokok dilaporkan pertama kali pada tahun 1964 oleh dokter bedah Amerika Serikat. Kini, telah terbit ribuan publikasi sejak laporan perihal akibat yang ditimbulkan oleh aktivitas merokok terhadap kesehatan paru, baik sebagai perokok aktif maupun pasif. Badan kesehatan dunia, *American Lung Association*, *American Cancer Society*, IASLC, hingga Perhimpunan Dokter Paru Indonesia mengupayakan berbagai upaya untuk mengurangi akibat kebiasaan merokok yang kesemuanya bertujuan untuk menurunkan angka kesakitan dan risiko yang dapat ditimbulkan oleh penggunaan rokok. Sebanyak 90% kanker paru dihubungkan sebagai akibat dari merokok, serta 15%–20% kanker lainnya juga dianggap disebabkan oleh aktivitas merokok.⁷

Perokok pasif atau orang yang berada di lingkungan perokok juga diklasifikasikan sebagai manusia yang menghirup karsinogen dan dianggap sebagai penyebab sekitar 50.000 kematian di setiap tahunnya. Perokok pasif merupakan campuran dari dua bentuk merokok: yang pertama, menghirup asap rokok yang berasal dari ujung rokok yang terbakar di mana mengandung partikel-partikel kecil yang dapat dengan mudah masuk ke dalam sel-sel tubuh dan kaya akan kandungan karsinogen. Kedua, yakni menghirup asap yang dihembuskan oleh perokok aktif. Perokok pasif yang terpapar asap rokok entah dari pasangan, teman, kawan sekamar atau anak-anak yang terpapar oleh orang tua perokok aktif semuanya terlibat dalam karsinogenesis paru-paru.⁸

Jaringan seluler paru yang diinduksi oleh tembakau menjadi lingkungan yang unik di mana karsinogenesis berkembang dari sel-sel inflamasi, struktural, dan stroma paru di sekitarnya. Kanker paru-paru ditandai oleh peradangan yang melimpah dan deregulasi. Kanker paru-paru dimulai dengan perubahan besar yang disebabkan oleh asap rokok yang mengandung karsinogen serta *reactive oxygen species (ROS)* tingkat tinggi. Induksi ROS setelah paparan asap tembakau menyebabkan penurunan fungsi sel epitel dan endotel serta peradangan.⁹

Paparan asap rokok pada tubuh memiliki relasi yang kuat dengan kerusakan DNA yang dipicu oleh cekaman oksidatif (*oxidative stress*) dan karsinogenesis. Merokok juga dapat meningkatkan kadar radikal bebas yang memicu kerusakan DNA dan berbagai basa teroksidasi (contohnya, *8-oxoguanosine*).

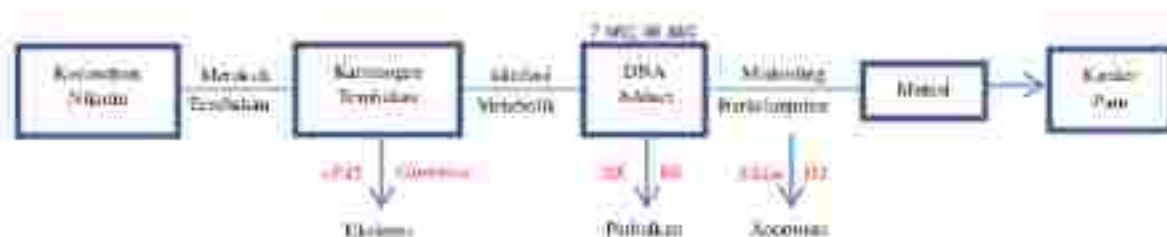
Beberapa studi mengindikasikan bahwa rokok memiliki peranan dalam pertumbuhan kanker pada manusia, terutama kanker paru-paru. Radikal bebas yang dihasilkan selama proses autooksidasi polifenol dalam cairan saliva para perokok sangat krusial terhadap tahap inisiasi kanker mulut, faring, laring, dan esofagus. Merokok juga dapat menyebabkan oksidasi glutathione (GSH, antioksidan yang melindungi DNA dari kerusakan akibat ROS), menurunkan kadar antioksidan dalam darah, dan meningkatkan pelepasan radikal superoksida.¹⁰

Terdapat sekitar 20 karsinogen potensial dari ~3.500 bahan kimia yang telah dideteksi pada rokok ketika dibakar. Karsinogen yang paling baru ditemukan adalah *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAH), dan tobakospesifik *N-nitrosamine 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone* (NNK), yang lainnya seperti *Asz-arenes*, *Dibenz(a,h)acridine*, dan senyawa inorganik seperti kadmium, kromium, nikel, arsenik, radioaktif polonium ($Po210$) serta senyawa organik seperti butadin juga ditemukan.⁸ Bahan atau senyawa-senyawa tersebut sebagian besar bersifat toksik bagi berbagai macam sel dalam tubuh manusia. Terdapat substansi toksik yang berbentuk gas, yaitu berupa karbon monoksida (CO), hidrogen sianida (HCN), dan oksida nitrogen. Sedangkan substansi toksik dalam bentuk zat kimia seperti nitrosamin, formaldehid banyak terdapat dalam asap rokok dan bersifat volatil. Zat-zat ini dapat memberikan efek toksiknya melalui mekanisme spesifik pada sel-sel atau unit-unit makromolekuler sel tertentu terutama pada sistem pernapasan.¹⁰

Pada saat seorang individu terpapar zat karsinogen, tubuh berusaha mengubahnya menjadi bentuk yang lebih mudah diekskresikan secara enzimatik. Demikian pula zat karsinogen yang berasal dari rokok, oleh sitokrom enzim P-450 dimetabolisasi agar dapat dengan mudah diekskresikan. Enzim lain seperti lipooksigenase, siklooksigenase, myeloperoxidase, dan monoamino oksidase juga turut terlibat meski lebih jarang. Berikutnya oleh glutathione, sulfatase, atau uridin-5-difosfat-glukuronosiltransferase (UGT) serta enzim lainnya, metabolit *oxygenated-intermediate* (perantara teroksidasi) ditransformasi. Selama proses ini berlangsung, beberapa metabolit yang dihasilkan oleh P-450 bereaksi dengan *deoxyribonucleic acid* (DNA) untuk membentuk suatu produk dengan ikatan kovalen yang disebut DNA *adduct*, proses ini disebut aktivasi metabolik. Karsinogen seperti *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAH) dan 4-(*methylnitrosamino*)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) yang terdapat pada rokok memerlukan aktivasi metabolik untuk mengeluarkan efek karsinogennya.¹¹

Salah satu jenis PAH yaitu benzo[a]pyrene (BaP) juga mengalami aktivasi metabolik dengan mengubah dirinya menjadi 7,8-diol-9,10-epoxides (BPDE) yang sangat karsinogenik dan dapat bereaksi dengan DNA untuk membentuk DNA *adduct* dengan N² dari *deoxyguanosine*. NNK dan metabolit utamanya, 4-(*methylnitrosamino*)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL), juga memiliki jalur aktivasi metabolik di mana terjadi hidroksilasi dari karbon yang berdekatan dengan gugus N-nitroso (α -hidroksilase).

Aktivasi metabolik dari NNK menyebabkan terbentuknya dua jenis DNA adduct, yaitu *methyl adduct* (seperti *7-methylguanine* or *O⁶-methylguanine*), dan *pyridyloxobutyl adduct*. *O⁶-methylguanine* dan *pyridyloxobutyl adduct* memiliki peran penting dalam perkembangan tumor atau kanker paru. Kerusakan yang terjadi pada DNA mungkin dapat diperbaiki, atau sebaliknya malah terjadi miskoding berkelanjutan yang menyebabkan apoptosis. Miskoding dapat menghasilkan mutasi permanen, termasuk K-Ras, p53, p16, protein *fragile histidine triad* (F-HIT), atau bahkan mutasi yang tidak dapat diketahui yang dapat menekan gen *tumor suppressor* atau mengaktifasi onkogen. Tidak semua perokok menderita kanker paru, tapi sekitar 20% mengalaminya. Kerentanan individu terhadap perkembangan sel kanker pada tubuh bergantung pada keseimbangan antara aktivasi metabolik dan detoksifikasi dari zat karsinogen seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1.2.¹¹



Gambar 1.2.

Hubungan antara kecanduan nikotin dan kanker paru melalui karsinogen merokok tembakau dan karsinogenesis

7-MG, 06-MG = 7-methylguanine, 06-methylguanine; DNA = deoxyribonucleic acid; NER = nucleoside excision repair; BER = base excision repair. (Hecht, 1999)

Merokok berhubungan erat dengan karsinoma sel kecil paru (SCLC) dan karsinoma sel skuamosa (SCC). Pada tahun 50-an diperkenalkan rokok dengan kandungan tar yang rendah, rokok ini memiliki filter yang memiliki dampak pada tingkat adenokarsinoma karena filter ini memudahkan penggunaannya dalam menghirup asap rokok dan penghirupan dapat lebih dalam dilakukan dibandingkan rokok versi sebelumnya yang tanpa filter. Penghirupan ini membuat karsinogen tobakospesifik dapat berjalan lebih jauh menuju persimpangan bronkoalveolar di mana adenokarsinoma sering muncul. Selain itu, campuran tembakau dapat melepaskan konsentrasi N-nitrosamin yang lebih tinggi dari batang tembakau. Resiko kanker paru meningkat bersamaan dengan durasi dan intensitas konsumsi tembakau.⁸

Merokok memiliki efek multidimensional pada kanker paru seperti yang ditunjukkan pada Gambar 1.3. Merokok tetap menjadi agen penyebab karsinogenesis paru paling konsisten pada manusia dan hewan coba, namun lebih dari 10 tahun terakhir, juga muncul sebagai karakteristik klinis prognostik dan prediktif.⁸



Gambar 1.3.

Dampak merokok pada kanker paru. GA = general anaesthesia; AdenoCa = adenocarcinoma; SCC = squamous-cell carcinoma; TKI = tyrosine kinase inhibitor; QoL = quality of life; CA = cancer; EGFR_{MUT} = epidermal growth factor mutation; K-Ras_{MUT} = Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog mutation; EML4 Alk = echinoderm microtubule-associated protein like 4-anaplastic lymphoma kinase fusion (Furrakh, 2013).

Mutasi Genetik

Kanker paru pada orang yang tidak pernah merokok kemungkinan disebabkan oleh beberapa faktor risiko, termasuk kecenderungan genetik meskipun sangat langka. Mutasi genetik tetap menjadi salah satu alasan mendasar karena ditemukan bahwa jika suatu keluarga memiliki keturunan kanker paru, maka kanker paru pada anggota keluarga berusia dini dapat terjadi. Di antara penelitian awal yang mengungkapkan hubungan genetik pada kanker paru, salah satunya ditemukan 40 tahun yang lalu oleh Tokuhata dkk. Penelitian ini mengungkapkan penderita kanker paru yang tidak pernah merokok 40% lebih memungkinkan menurunkan kanker paru pada kerabatnya dibanding kontrol. Wanita lebih memungkinkan untuk menurunkan mutasi genetik pada keluarganya dan 10-15% memiliki setidaknya satu kerabat dekat menderita penyakit yang sama, yaitu kanker paru.⁸

Salah satu sifat yang dapat mendefinisikan kanker adalah pertumbuhan abnormal sel-sel baru yang melampaui batas normal dan kemudian menyerang sebagian jaringan tubuh dan menyebar ke organ lain. Pada kanker paru, pertumbuhan abnormal ini terjadi pada paru-paru dan disebut metastasis yang merupakan penyebab utama kematian akibat kanker.¹² Kemampuan untuk menyerang jaringan biologis lainnya merupakan ciri khas yang dimiliki sel kanker, baik dengan pertumbuhan langsung di jaringan yang bersebelahan (invasi) atau dengan migrasi sel ke tempat yang jauh (metastasis). Pertumbuhan yang tidak terkendali tersebut disebabkan adanya kerusakan DNA, menyebabkan mutasi pada gen

vital yang mengontrol pembelahan sel. Perubahan sel normal menjadi sel kanker membutuhkan beberapa buah mutasi. Mutasi tersebut dapat diakibatkan oleh agen kimia maupun agen fisik yang disebut karsinogen.³

Pertumbuhan dan diferensiasi sel dalam keadaan normal diatur oleh protoonkogen (*growth promoting genes*) yang berperan dalam berbagai aspek proliferasi dan diferensiasi sel. Pertumbuhan ini juga dikendalikan secara ketat oleh antionkogen (*tumor suppressor genes*), P53, dan beberapa gen lain yang berfungsi menghambat pertumbuhan. Selain kontrol protoonkogen dan antionkogen, sel dikendalikan pula oleh mekanisme program kematian sel (apoptosis), yang bertujuan menyingkirkan sel-sel yang sudah tidak dikehendaki.¹³

Para peneliti bidang biologi molekuler telah banyak mengungkapkan bahwa terjadinya mutasi atau aktivitas onkogen secara berlebihan dan atau inaktivasi maupun mutasi gen supresor dapat menyebabkan proliferasi sel secara tak terkendali, satu atau lebih untai DNA bertambah (amplifikasi) atau bahkan hilang serta translokasi resiprokal maupun nonresiprokal sehingga terjadi rekombinasi DNA yang salah. Mutasi gen ini menyebabkan sel berfungsi abnormal.¹⁴

Pertumbuhan dari Sel Anaplastik Hingga Metastasis

Pada umumnya kanker paru berkembang dari sebuah sel tunggal yang mengalami sederet perubahan genetik dan epigenetik. Namun, terdapat pula beberapa kontroversi mengenai

perkembangannya menjadi penyakit metastatik. Metastasis dianggap sebagai langkah yang relatif lambat dalam evolusi kanker paru seseorang.¹⁵ Dalam teori ini, perubahan genetik berakumulasi dan sel-sel menjadi lebih menyimpang dan ganas. Pada kenyataannya, terdapat bukti bahwa pola penyebaran metastatik berhubungan dengan mutasi spesifik yang terdapat pada tumor. Setelah mengembangkan kemampuan untuk bermetastasis, sel kanker menyebar dan bereplika pada situs metastasis tersebut. Dengan demikian, susunan genetik sel-sel metastasis ini mungkin hanya mirip dengan sekelompok kecil sel dalam tumor primer.¹⁶

Rute metastasis atau penyebaran sel kanker dilakukan melalui beberapa cara, yaitu: 1. Perkontinuitatum, yaitu ketika sel kanker keluar dari organ tempatnya tumbuh dan kemudian menyebar ke struktur di sekitarnya, 2. Limfogen, yaitu saat sel kanker menyebar mengikuti aliran limfe lalu menimbulkan metastasis di kelenjar getah bening regional, 3. Hematogen, yaitu pada saat sel kanker masuk ke pembuluh darah vena kemudian menyebar ke organ tubuh lainnya, 4. Transluminal, yaitu sel kanker yang menyebar melalui saluran pencernaan, saluran pernafasan, dan saluran kemih 5. Transcelomik, yaitu sel kanker yang menyebar dengan cara menembus permukaan peritoneal, pericardial, pleural, atau ruang subarachnoid, dan 6. Iatrogenic, yaitu sel kanker yang lepas dari tumor induk karena tindakan operasi, trauma atau pemijatan.¹⁷

Penyebaran sel kanker dapat terjadi di setiap bagian tubuh melalui serangkaian proses, meliputi:

a. *Detachment*

Agar dapat bemetastasis, sel kanker harus memiliki kemampuan untuk lepas dari massa tumor. Terdapat perlekatan antar sel yang sebagian besar dimediasi oleh *cadherins* yang merupakan bagian dari kelompok protein pada permukaan sel yang disebut *cellular adhesion molecules* (CAMs). CAMs-lah yang memungkinkan sel melekat satu sama lain atau melekat pada *extracellular matrix* (ECM). Dari berbagai *cadherin*, epitel *cadherin* (*E-cadherin*) adalah protein yang paling penting yang terlibat dalam interaksi antar sel. Molekul ini pada dasarnya berfungsi seperti lem yang merekatkan sel-sel bersama-sama. Fase penting dalam *detachment* adalah saat sel-sel tumor menonaktifkan *E-cadherin*. Selain itu, sel-sel tumor mengaktifkan *N-cadherin* yang meningkatkan motilitas dan invasi dengan memungkinkan sel tumor untuk melekat dan menginvasi stroma di bawahnya. Kehilangan adhesi adalah langkah penting pada *epithelial-mesenchymal transition* (EMT).¹⁷

b. *Invasi*

Invasi diawali dengan kerusakan membran basalis yang sebagian besar tersusun oleh kolagen tipe IV. Rusaknya membran basalis ini akan berakibat sel kanker dapat masuk ke stroma serta jaringan ikat. Invasi merupakan serangkaian proses yang terdiri dari tiga tahap. Tahap pertama yaitu pengikatan sel kanker pada matriks sekitar dengan glikoprotein laminin dan *fibronectin* melalui ikatan reseptor yang terdapat pada membran sel kanker. Selanjutnya tahap kedua yaitu sel kanker mensekresi enzim

hidrolitik yang merangsang sel tubuh untuk menghasilkan enzim yang merusak matriks. Terakhir yaitu tahap ketiga di mana sel kanker bergerak ke daerah matriks yang diubah oleh enzim proteolitik yang dipengaruhi oleh faktor kemotaktik dan *autocrine motility factors* (AMFs).¹⁷

c. Intravasasi

Sel tumor yang telah memisahkan diri dari tumor primer maka akan bergerak menuju pembuluh darah kemudian menembus membran endotel dan ECM. Dalam sel non-neoplastik yang secara aktif bermitosis, memungkinkan *remodelling* dari ECM untuk mengakomodasi sel progeni. Salah satu enzim proteolitik kunci yang terlibat dan dirancang untuk menghancurkan sejumlah protein seperti kolagen, laminin, dan fibronektin adalah *matrix metalloproteins* (MMPs). MMPs telah diklasifikasikan sesuai dengan kemampuannya untuk mendegradasi protein tertentu.¹⁷

d. Sirkulasi

Seperti semua sel lain, sel tumor bergantung pada kontak dengan elemen stroma agar dapat bertahan hidup. Sel-sel tumor yang telah terlepas ini harus bertahan dari serangan sel *natural killer* (NK), makrofag, dan juga elemen-elemen lain dari sistem kekebalan tubuh serta harus bertahan dari kerusakan mekanik dari *velocity-related shear forces*. Oleh karena itu, sel tumor sering merekatkan dirinya dengan trombosit dan leukosit yang bertindak sebagai pendamping untuk mengatasi hal ini. Embolus tersebut akan memperoleh perlindungan dari serangan sel efektor anti tumor tubuh.¹⁷

e. Ekstravasasi

Setelah sampai di sel organ, sel tumor dan embolus akan melekat pada endotel vaskuler yang diikuti dengan pergerakan melalui membran basal yang serupa dengan yang berperan dalam invasi. Dalam proses ini ada beberapa faktor yang terlibat, yakni degradasi ECM, dihasilkannya MMPs dan UPA (*urokinase plasminogenactivator*). Langkah yang lebih penting dalam ekstravasasi salah satunya juga melibatkan degradasi HSPG (*Heparan Sulfate Proteoglycan*) dalam membran basal dan ECM oleh *endoglycosidase heparinase* yang mencerna rantai HSPG. Sel tumor, dengan gaya geser (*shear force*), dapat memperoleh akses ke jaringan sekitarnya. Sebuah tumor yang kecil, sekali tertahan di pembuluh darah dapat melakukan proliferasi dan tumbuh menjadi massa yang memungkinkannya melalui lapisan sel endotel pembuluh darah untuk berkontak dengan membran basal.¹⁷

f. Angiogenesis

Seluruh jaringan, baik neoplastik maupun tidak, tergantung pada suplai darah yang cukup. Suatu tumor tidak dapat tumbuh lebih dari 1-2 mm³ jika tidak mendapat suplai darah sendiri, biasanya melalui angiogenesis. Tumor akan berada dalam keadaan dorman sebagai suatu micrometastases apabila tidak mampu tumbuh. Micrometastases adalah fokus tumor yang kurang dari atau sama dengan 2 mm. Terdapat sejumlah faktor yang menyebabkan terjadinya pembentukan pembuluh darah baru termasuk *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *platelet derived growth factor* (PDGF), *basic fibroblast growth factor*

(bFGF), dan *epidermal growth factor* (EGF). VEGF akan berikatan dengan reseptor sel endotel dan kemudian menginduksi neovaskularisasi dan meningkatkan permeabilitas. bFGF memediasi migrasi dan transformasi sel endotel, yang kemudian juga dapat merangsang produksi protease. Keuntungan dari neovaskularisasi adalah memungkinkan sel tumor untuk berkembang, selain itu pembuluh darah menjadi lebih permeable, sehingga memungkinkan sel untuk memasuki sirkulasi dengan mudah dan menyebabkan metastasis. Terdapat mediator penting lain dalam angiogenesis, yakni *hypoxia ischemic factor* (HIF). HIF-1 terkait erat dengan oksigenasi jaringan. Pada sel tumor yang terlalu aktif metabolismenya, kondisi sel hipoksia sehingga HIF-1 meningkat lalu memicu *up-regulation* faktor lain yang penting untuk meningkatkan oksigenasi, termasuk VEGF dan eritropoietin.¹⁷

Selama 20 tahun terakhir, telah banyak yang dipelajari mengenai biologi molekuler dari kanker paru dan perubahan genetik yang terlibat dalam perkembangannya menjadi penyakit metastatik. Beberapa di antaranya seperti penemuan mutasi *epidermal growth factor receptor* (EGFR) dan translokasi fusi onkogen *anaplastic lymphoma kinase* (ALK) yang ditranslasikan sebagai perkembangan hasil klinis.¹⁸ Di antara semua histologi kanker paru, perubahan molekuler pada adenokarsinoma adalah yang telah dikarakterisasi paling baik.¹⁹

Berbanding terbalik dengan NSCLC, tidak terlalu banyak yang diketahui tentang perubahan genetik pada karsinoma sel

skuamosa dan bahkan lebih sedikit lagi yang diketahui tentang pengendali molekuler perkembangan SCI.C.²⁰⁻²²

BAB 2

KEMOTERAPI PADA KANKER PARU: SEJARAH DAN PERKEMBANGAN

Pendahuluan

Sekitar 150 tahun yang lalu, kanker paru merupakan penyakit yang sangat langka. Pada tahun 1878, tumor paru ganas hanya ada sekitar 1% dari semua sel kanker yang tampak pada otopsi yang dilakukan oleh salah satu institusi di Jerman yaitu *Institute of Pathology of the University of Dresden*.¹ Pada tahun 1912, seorang peneliti bernama Adler mempublikasi bukunya yang berjudul *Primary Malignant Growths of the Lungs and Bronchi* di mana ia melaporkan kasus kanker paru di seluruh dunia. Namun, dalam buku tersebut ia hanya dapat memverifikasi sekitar 374 kasus.² Kemudian di tahun 1918, persentase kasus kanker paru meningkat hingga hampir 10% dan di tahun 1927 meningkat hingga lebih dari 14%. *Springer Handbook of Special Pathology* edisi tahun 1930 juga menyebutkan bahwa peningkatan kasus kanker paru terjadi setelah Perang Dunia I dan kebanyakan terjadi pada laki-laki. Durasi kanker paru sejak menjangkit seorang individu hingga meninggal, biasanya berkisar antara setengah hingga dua tahun dan penderita tersebut biasanya juga memiliki riwayat penyakit bronkitis kronis.³

Pada tahun 1950, sebuah artikel yang dipublikasi dalam jurnal *British Medical Journal* yang ditulis oleh Sir Richard Doll dan Austin Hill, menyatakan bahwa terdapat hubungan antara

kanker paru dengan merokok.³ Setelah terjadi Perang Dunia II, tingkat penggunaan rokok di kawasan Eropa dan Amerika berada di puncaknya. Banyak terdapat iklan rokok tembakau dan klaim dari pihak industri yang menyebutkan bahwa merokok tidaklah berbahaya. Hingga kemudian muncul publikasi kedua pada tahun 1964 oleh *U.S. Surgeon General* yang menyatakan bahwa merokok sangat berbahaya bagi kesehatan dan upaya untuk berhenti merokok harus digalakkan.⁴ Sejak laporan tersebut dipublikasi, tingkat penggunaan rokok mulai menurun yang juga berdampak pada penurunan kasus kanker paru. Pada tahun 1998, di Amerika Serikat tercatat kasus kanker paru sejumlah kurang dari 5 kasus pada laki-laki per 100.000 populasi, sedangkan di Belgium mencapai persentase 77,2 dan 75,5 di Skotlandia. Selain itu, ranking 10 teratas konsumsi rokok diduduki oleh negara-negara di kawasan Eropa, sedangkan ranking 10 terbawah berasal dari negara-negara di Asia dan Amerika Selatan.⁵

Cara menentukan tingkat stadium kanker paru telah mengalami berbagai evolusi selama beberapa abad terakhir. Penentuan tingkat stadium ini sangat penting karena perawatan dan prognosis dari masing-masing stadium sangatlah berbeda. Pasien harus dibedakan antara yang perlu mendapat operasi dan yang tidak, atau yang perlu mendapatkan perawatan kemoterapi, terapi radiasi atau kombinasi keduanya. Dasar dalam penentuan stadium *non-small cell lung cancer* (NSCLC) adalah sistem TNM (tumor, keterlibatan nodul, metastasis jarak jauh). Selama beberapa abad terdapat dua upaya dalam mendeteksi kanker paru: yang pertama

adalah berdasarkan radiografi dada (*chest radiograph*) di tahun 1970 – 1980-an, dan yang kedua menggunakan tomografi komputer (CT) dengan dosis rendah yang masih digunakan hingga saat ini. Hingga tahun 1970-an, *chest radiograph* merupakan satu-satunya cara dalam mendeteksi dan menentukan tingkat stadium kanker paru. Sayangnya, cara ini kurang sensitif dan tidak spesifik dalam mendiagnosis perluasan sel kanker. Di dalam sebuah penelitian dengan metode *randomized control trial*, *chest radiograph* tidak dapat menunjukkan penurunan mortalitas kanker paru.⁵

Metode CT scan pada dada mulai diperkenalkan sekitar akhir 1970-an. Ada beberapa penelitian yang menggunakan spiral CT dengan dosis rendah dan menunjukkan bahwa metode CT dapat mendeteksi kanker paru lebih baik daripada *chest radiograph* meski memiliki prevalensi tinggi pada nodul yang tidak terklasifikasi.⁵⁻⁹ Metode ini sangat berguna dalam menentukan tingkat perluasan sel kanker/tumor, menentukan adanya keterlibatan struktur vaskular, mediastinum, atau dinding rongga dada, serta untuk mengukur besarnya nodul limfatic mediastinal. Sekitar 40% dari semua nodul yang dianggap ganas, justru menurut kriteria CT dianggap jinak tergantung pada populasi pasien. Spesifisitas dari metode ini juga dapat dipengaruhi oleh faktor klinis seperti adanya pneumonitis pascaobstruksi. Di dalam sebuah penelitian yang dilakukan di tahun 2003, ditunjukkan bahwa seberapa besar ukuran ambang batasnya, metode CT tidak dapat dianggap sebagai bukti konklusif keganasan nodul limfatic

sehingga memungkinkan adanya deteksi yang tidak tepat (*false positive detection*). Meskipun begitu, *CT scan* tetap menjadi metode yang secara luas digunakan untuk menguji tingkat stadium pasien kanker paru.^{10,12}

Metode lain untuk menentukan tingkat stadium kanker paru adalah PET (*positron emission topography*) yaitu metode yang didasarkan pada aktivitas biologis dari sel-sel neoplastik. Sel kanker paru menunjukkan adanya peningkatan konsumsi seluler glukosa dan aktivitas glikolisis yang lebih tinggi dibandingkan sel normal.¹¹ Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Toloza dkk. pada tahun 2003, telah mengumpulkan data dari 4.793 pasien tentang evaluasi tingkat akurasi metode *CT scan* dalam menentukan stadium dari mediastinum.¹⁰ Berdasarkan data tersebut, diketahui sensitivitas metode *CT scan* sebesar 0.60 (95% confidence interval [95% CI], 0.51–0.68) dan spesifitasnya sebesar 0.81 (95% CI, 0.74–0.86). Sedangkan untuk metode PET, diketahui nilai sensitivitasnya sebesar 0.85 (95% CI, 0.79–0.89) dan spesifitasnya sebesar 0.88 (95% CI, 0.82–0.92). Sehingga dari hasil tersebut dapat ditarik kesimpulan bahwa metode PET memiliki tingkat sensitivitas dan spesifitas yang lebih tinggi dalam mengevaluasi nodul limfatic mediastinal daripada metode *CT scan*.¹⁰

Perbaikan teknologi dalam mendeteksi maupun menentukan tingkat stadium kanker paru ini sangat bermanfaat dalam menentukan terapi yang tepat bagi pasien. Seperti halnya evolusi yang terjadi pada teknologi pengujian sel kanker, terapi untuk kanker paru juga mengalami berbagai evolusi dan perkembangan.

Sejarah Terapi Kanker Paru

Best supportive care (Perawatan pendukung terbaik)

Empat puluh tahun yang lalu, *supportive care* atau perawatan pendukung pada kanker paru hampir tidak ada, bahkan tidak ada satu artikel penelitian pun yang secara spesifik fokus membahas kanker paru. Namun, dalam 40 tahun terakhir ini perawatan pendukung maupun paliatif telah banyak berkembang dan bahkan secara signifikan berkontribusi dalam perbaikan kualitas hidup pasien kanker paru. Perawatan pendukung yang dimaksud dalam buku ini berfokus pada upaya meningkatkan dan mempertahankan kesejahteraan serta meningkatkan kemampuan pasien dalam menjalani pengobatan dengan hasil yang optimal terlepas dari prognosisnya.¹⁴

Sekitar tahun 1970-an hingga awal tahun 1980-an perawatan pendukung untuk pasien kanker paru sebagian besar disediakan oleh profesional kesehatan. Publikasi terkait di bidang ini yang berfokus pada masalah perawatan paliatif didorong oleh kasus kanker paru yang semakin marak terjadi. Banyak ditemukan bukti mengenai dilakukannya perawatan pendukung untuk kanker paru pada tahun 1980-an. Studi klinis tentang kualitas hidup dan *patient-reported outcomes* atau hasil laporan pasien (PRO) mengarah pada pengembangan instrumen uji validitas kualitas hidup pasien kanker paru pada tahun 1980-an dan 1990-an. Praktik lain yang dilakukan pada tahun 1980-an berpusat di sekitar eksplorasi status kinerja (awalnya diakui pada awal 1950-an), usia,

dukungan psikososial, dan efek kesehatan emosional pada prognosis keseluruhan pasien yang dirawat dengan radiasi dan kemoterapi untuk kanker paru.^{15,16}

Hingga akhirnya, penelitian pada tahun 1980-an mulai berfokus pada pasien yang dapat bertahan dalam jangka waktu lama dan komplikasi dari perawatan yang berhasil. Tema keseluruhan perawatan pendukung pada 1980-an dan 1990-an secara kritis mengevaluasi risiko dan manfaat pengobatan dalam mengurangi gangguan gejala dan mempertahankan kualitas hidup penderita. Pada literatur ini, masing-masing aspek tersebut akan dibahas lebih detail terkait dengan kontribusinya dalam perawatan pasien kanker paru.¹⁴

1. Manajemen gejala

Saat didiagnosis, 84% pasien dengan prognosis buruk menderita penyakit stadium lanjut atau metastasis¹⁷. Oleh karena itu, stabilisasi penyakit dan manajemen gejala menjadi fokus utama dari perawatan pendukung. Pasien kanker paru membutuhkan berbagai perawatan pendukung yang kompleks yang dapat berpengaruh pada berbagai aspek kehidupan, namun saat itu pengetahuan tentang perawatan pendukung masih sangat kurang. Luasnya spektrum kebutuhan perawatan kesehatan dibuktikan dalam *systematic review* oleh Maguire, dkk.¹⁸ Dalam pembahasannya dikatakan bahwa kebutuhan kesehatan dibagi menjadi 8 domain yakni fisik, kehidupan sehari-hari, emosional, spiritual, informasional, komunikasi, sosial, dan kognitif. Mengenai domain fisik, gejala umum yang dilaporkan oleh pasien yang baru

didiagnosis dengan kanker paru meliputi kelelahan, nyeri, dispnea, batuk, dan insomnia.¹⁹

Pada tahun 1980-an terdapat penelitian yang mendalami dispnea, penyebab dan perawatan untuk dispnea, pedoman untuk perawatan efek samping kemoterapi (khususnya mual dan muntah serta efek samping *cisplatin* pada ginjal), penanganan rasa sakit dan pedoman perawatan di rumah untuk pasien kanker paru yang perawatannya diubah dari rawat inap menjadi rawat jalan.²⁰ Pada tahun 1990-an, terdapat lebih banyak penelitian yang berfokus pada penanganan dispnea, rasa sakit, kelelahan, anoreksia/kakeksia, dan distress fisik. Dispnea merupakan gejala paling umum pada kanker paru yang telah menjadi bahan penelitian mulai dari deskriptif sampai farmakologi²¹ dan non-farmakologi.²² Perlu dicatat pula bahwa banyak intervensi yang diuji ternyata tidak efektif dengan studi yang sering mengalami masalah keterbatasan metodologi.^{21,23}

Hal yang menarik adalah fokus pada gejala kanker paru yang tidak seimbang, di mana beberapa gejala (dispnea, mual/muntah) lebih banyak menjadi fokus penelitian sedangkan gejala umum lain (batuk, kelelahan, neuropatik saraf tepi) kurang bahkan tidak ada penelitiannya sama sekali, padahal batuk merupakan gejala yang dialami oleh sebagian besar pasien.¹⁹

Penelitian kemudian berpindah fokus pada karakterisasi sekelompok gejala pada pasien kanker paru. Kewaspadaan akan gejala yang muncul bersamaan ini muncul dan dapat mempengaruhi pengambilan keputusan klinis serta menentukan perawatan yang sesuai. Berdasarkan penelitian yang dilakukan di

tahun 2004 dan 2011, beberapa kelompok/gugus gejala (dua atau lebih gejala yang saling berpengaruh) terbukti muncul pada pasien dengan stadium lanjut.^{24,25} Konseptualisasi ini dapat memberi pemikiran baru tentang bagaimana mengembangkan intervensi kompleks dalam perawatan kanker paru, karena intervensi yang hanya berfokus pada gejala tunggal hingga saat ini sebagian besar justru mengecewakan.

Sebuah artikel yang ditulis oleh Temel dkk. menyatakan bahwa perawatan pendukung dapat mempengaruhi tingkat keselamatan pasien, namun apakah berefek secara langsung atau tidak (perkembangan dalam kualitas pengambilan keputusan untuk menggunakan pengobatan tambahan atau tidak, pengetahuan mengenai penyakit, perencanaan ke depan dalam mengatasi kanker) masih belum jelas.²⁶ Di dalam artikel lanjutan juga ditegaskan bahwa ada tiga area khusus yang penting diperhatikan dalam kunjungan rawat jalan yaitu manajemen gejala, bagaimana pasien dan keluarga mengatasi penyakit, dan pemahaman mendalam mengenai kanker.²⁷ Di sisi lain, Weeks dkk.²⁸ menyatakan bahwa harapan pasien terhadap kemoterapi sangatlah tinggi (lebih dari 40% pasien percaya bahwa kemoterapi mungkin dan sangat mungkin dapat menyembuhkan kanker) dan harapan pasien tentang kemoterapi sebagai upaya penyembuhan kanker paru metastasis lebih tinggi ketika hubungan empati antara pasien-dokter juga tinggi. Hal ini mungkin merupakan tanda bahwa petugas kesehatan terkadang lebih percaya diri dalam memberikan kemoterapi (dan menyebabkan terlalu optimis tentang efek

sampingnya), daripada perawatan pendukung. Karenanya, perubahan paradigma dalam perawatan kanker paru metastasis diperlukan dengan mempertimbangkan kemoterapi sebagai perawatan paliatif bersamaan dengan metode perawatan pendukung sebagai titik awal untuk mengurangi gejala dan perkembangan menyeluruh (atau setidaknya stabilisasi) kualitas hidup pasien. Permasalahan klinis terbaru dalam hal pengendalian gejala, pertama kali muncul pada akhir 2000-an yang meliputi efek samping dari inhibitor tirosin kinase, yang diperkenalkan sebagai alternatif pilihan untuk pengobatan kanker paru. Zat tersebut menghasilkan toksisitas baru seperti munculnya ruam dan jerawat, hipomagnesemia, diare, dan hipertrikosis di mana protokol pengendaliannya sudah dipublikasikan.²⁹ Di samping itu, penemuan baru mengenai pengendalian mutasi NSCLC juga telah berkembang pesat dalam beberapa tahun terakhir, sehingga mampu memberikan kesempatan lebih besar dalam pengobatan kanker paru. Namun, masih terdapat bahaya toksisitas yang belum sepenuhnya dipahami oleh para ahli kesehatan. Upaya dalam menilai dan menguji toksisitas tersebut perlu dilakukan berdasarkan kumpulan data yang ada.³⁰

Deteksi polimorfisme nukleoid tunggal pada gen manusia dapat menjadi penunjang kesehatan di masa depan dengan menginformasikan identifikasi dini pasien yang berisiko mengalami toksisitas.³¹ Lebih lanjut, perkembangan obat antimuntah yang dikombinasikan dengan agen-agen lain yang telah ada sebelumnya merupakan topik penelitian yang saat ini sedang

berjalan. Kebutuhan perawatan pendukung yang tidak terpenuhi pada pasien dengan kanker paru, dapat divisualisasikan dengan penilaian kualitas hidup dalam praktik klinis sehari-hari. Di samping, itu kebutuhan tersebut juga harus dievaluasi secara berkelanjutan dan diperlukan penelitian berkelanjutan dalam hal manajemen gejala pada toksisitas yang diakibatkan oleh pengobatan.

2. Aspek Psikososial dalam Menghadapi Kanker Paru

Para peneliti di tahun 1980-an membahas masalah manajemen gejala dan isolasi sosial yang dialami oleh pasien kanker paru terkait dispnea, kelelahan, dan kelemahan. Penelitian yang dilakukan ini juga mengungkapkan adanya hubungan dukungan sosial terhadap tingkat keselamatan dan kemampuan bertahan hidup pasien.^{16,32,33} Lebih jauh lagi, pasien yang terpapar asbestos di tahun 1950-an menderita mesotheliomas yang jumlahnya semakin bertambah selama tahun 1980-an, di samping juga mengalami tekanan psikologis tambahan karena mengajukan tuntutan cedera pribadi terhadap produsen asbes dan pihak yang memperkerjakan mereka.³⁴ Banyak pasien kanker paru yang merasakan diskriminasi dari perawat dan tim medis, sehingga membuat mereka merasa bertanggung jawab atas penyebab kanker yang mereka derita. Di Inggris, pasien mengungkapkan kekhawatirannya mengenai asuransi kesehatan nasional yang akan menghentikan pengobatan untuk penyakit yang disebabkan oleh pasien yang terkait dengan obesitas dan merokok.³⁴

Aspek psikososial utama pada penderita kanker paru adalah rasa malu yang mereka buat sendiri. Dalam sebuah artikel yang ditulis oleh LoConte dkk.³⁵, menunjukkan bahwa sekelompok pasien dengan NSCLC memiliki tingkat persepsi stigma yang lebih tinggi dibandingkan dengan sekelompok pasien dengan kanker payudara atau kanker prostat. Status mereka yang merupakan perokok mungkin berkorelasi secara signifikan dengan tingkat rasa bersalah dan rasa malu yang tinggi. Stigma yang dirasakan banyak pasien ini juga didukung akan kurangnya dana untuk penelitian kanker paru. *The Roy Castle Foundation* dan *Macmillan Cancer Relief* (keduanya berada di Inggris) serta *Bonnie Addario Lung Cancer Foundation* (di Amerika Serikat) merupakan asosiasi yang mendanai semua upaya penelitian kanker paru. Dengan meningkatnya insiden kanker paru pada penderita yang tidak pernah merokok, mengakibatkan stigma ini menjadi semakin meningkat pesat. Kesimpulan dari salah satu kelompok peneliti tentang stigma kanker paru di masyarakat adalah: "Stigma yang melekat pada kanker paru, baik yang "dirasakan" maupun "diberlakukan" dapat berdampak serius pada kehidupan masyarakat."³⁶ Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Cataldo dkk. di tahun 2003, menjelaskan bahwa stigma tersebut berkaitan dengan hasil psikososial dan kesehatan fisik, terutama gangguan kecemasan dan depresi, sehingga perlu mengembangkan intervensi untuk membantu pasien dalam mengelola stigma terkait kanker paru.³⁷

Interaksi sosial dengan teman dan keluarga mungkin sulit untuk dilakukan oleh para penderita, serta ketakutan masyarakat akan terpapar kanker paru juga bisa berdampak secara finansial atau bahkan menjadikan para penderita berhenti mencari dukungan. Depresi dan keterkaitannya dengan diagnosis kanker paru serta pengobatan dan perkembangan penyakit ini telah ditinjau berkali-kali dalam kurun waktu tiga dekade terakhir. Depresi yang dialami penderita kanker paru telah dievaluasi dan diteliti di seluruh dunia. Dalam ulasan sebuah penelitian yang dilakukan pada tahun 1966 dan 2003 menunjukkan bahwa 1 dari 4 pasien kanker paru mengalami periode depresi, yakni mereka yang tidak mendapatkan perawatan dan yang memiliki *small cell lung cancer* (SCLC).³⁸ Beberapa laporan juga menunjukkan tentang tingginya insiden depresi pada pasien yang baru terdiagnosa kanker paru hingga hampir mencapai 50% atau sekitar 1 dari 3 pasien kanker paru metastatik.³⁹ Meskipun demikian, terlepas dari berbagai kejadian depresi yang dilaporkan dalam penelitian sebelumnya, jelas bahwa depresi adalah masalah umum pada penderita kanker paru yang harus segera diidentifikasi lebih awal dan dikelola dengan tepat dalam praktik klinis.

Pada tahun 2005, Brown dkk.⁴⁰ menguji korelasi antara kelelahan, respon inflamasi sistemik, dan tekanan psikologis, dan menemukan bahwa kelelahan dan fungsi fisik yang buruk lebih terkait dengan tekanan psikologis daripada penurunan berat badan dan anemia. Pada berbagai penelitian nampak bahwa pemberian dukungan psikososial, kelompok pendukung, konseling dan

intervensi farmakologis untuk pasien yang mengalami kanker paru mulai dari tahapan diagnosis hingga akhir hayat mereka, serta digunakannya pengobatan kuratif hingga paliatif, terbukti mampu memberikan dampak yang signifikan dalam mengatasi kanker paru.¹⁴ Terlepas dari minimnya bukti mengenai manfaat perawatan psikososial, hal tersebut membutuhkan perhatian lebih lanjut di masa depan.

3. Kualitas Hidup Pasien dan Pengukuran *Patient-Reported Outcome* (PRO)

Konsep kualitas hidup sudah sangat populer dalam bidang onkologi selama beberapa dekade, tapi akronim dari "PRO" untuk *patient-reported outcome* atau hasil laporan pasien sebetulnya cenderung baru. Seperti yang dikemukakan oleh *US Food and Drug Administration (FDA)* dalam draf dokumen pedoman untuk industri yang berhubungan dengan pengukuran hasil atau *outcome* pada tahun 2006, PRO dapat berkisar dari "...murni simptomatik (respons sakit kepala) untuk konsep yang lebih kompleks (misalnya, kemampuan untuk melakukan aktivitas kehidupan sehari-hari), hingga konsep yang sangat kompleks seperti kualitas hidup, yang mana secara luas dipahami sebagai konsep multidomain meliputi fisik, psikologis, dan komponen sosial".⁴¹

Kualitas hidup dan PRO saat ini dianggap sebagai kunci penilaian perawatan pendukung untuk pasien dan juga pada uji klinis di seluruh spektrum kesehatan manusia. Namun, hal ini tidak selalu terjadi, karena di tahun 1980-an banyak yang menganggap PRO sebagai "ilmu pengetahuan lunak" dibandingkan dengan

pengukuran objektif. Memang dalam menyempurnakan PRO sebagai titik akhir yang berguna untuk uji klinis, kemajuannya cenderung lambat tapi stabil. Perkembangan utama di bidang PRO⁴¹⁻⁴⁵ ditunjukkan pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1. Perkembangan pada PRO dari tahun ke tahun.⁴²⁻⁴⁵

<p>1949 – Awal perkembangan pengukuran status kinerja pertama dengan skala Karnofsky.⁴²</p> <p>1985 – FDA membuat putusan baru mengenai kualitas hidup sebagai titik akhir pengobatan selain keselamatan pasien.⁴³</p> <p>1996 – Pedoman perawatan dari <i>American Society of Clinical Oncology</i> juga menguatkan bahwa kualitas hidup merupakan 1 dari 3 titik akhir dari uji klinis untuk kanker selain keselamatan dan respon pasien.⁴⁴</p> <p>2006 – Pedoman kesehatan dan kualitas hidup yang dirancang oleh beberapa badan regulator, seperti departemen federal, termasuk Departemen Kesehatan AS dan Pengabdian Masyarakat FDA Pusat untuk Evaluasi dan Penelitian Obat-obatan.⁴⁵</p> <p>2012 – Kesiapan dalam memantau kualitas hidup kesehatan dan PRO pada uji klinis bidang onkologi dan kehidupan sehari-hari.⁴⁵</p>
--

Salah satu titik balik yang sering diabaikan terdapat dalam sebuah artikel pada tahun 1989 yang ditulis oleh Donovan dkk.⁴⁶ di mana menyuarakan tentang dilema ketika meninjau 17 instrumen kualitas hidup pasien kanker. Para penulis melaporkan bahwa hanya 3 dari 17 (18%) ukuran yang dinilai memiliki sifat psikometri yang memadai. Dahulu, selain mata kuliah psikologi, tenaga kesehatan seringkali tidak mendapat pengetahuan mengenai psikometri. Instrumen ini mengacu pada evaluasi untuk memastikan bahwa instrumen tersebut layak (dapat diterima oleh pasien dan staf), dapat diandalkan (konsisten dan dapat direproduksi), dan valid (mengukur apa yang seharusnya mereka

ukur). Masalah lain di antara instrumen PRO, yaitu kuesioner yang terlalu panjang sehingga kurang fokus pada area klinis yang penting, yang akan berisiko mengumpulkan informasi yang tidak perlu atau membingungkan, atau yang mengakibatkan hilangnya data.

Untuk mengatasi masalah-masalah ini, fokus dalam pengukuran kualitas hidup diubah menjadi pengukuran dimensi atau domain (seringkali disebut "area kehidupan"). Hal ini mengakibatkan tren dari pengembangan ukuran kualitas hidup yang berhubungan dengan kesehatan secara umum menjadi spesifik pada penyakit tertentu (misalnya kanker), spesifik pada lokasi tertentu (misalnya ukuran kanker paru), atau spesifik pada pengobatan tertentu (misalnya transplantasi sumsum tulang). Dalam banyak kasus, hal ini disertai dengan pengujian yang lebih menyeluruh untuk memastikan bahwa instrumen tersebut memiliki aspek psikometri yang dapat diterima. Saat ini, banyak disiplin ilmu termasuk pemahaman tentang psikometri pada studi tingkat master atau doktoral untuk membantu memilih instrumen pengukuran PRO. Terdapat lebih dari 800 ukuran yang disajikan di situs web Database Instrumen Kualitas Hidup dan PRO Pasien (www.proqolid.org) oleh *Mapi Research Trust*. Instrumen PRO yang divalidasi dengan baik dan didasarkan pada prinsip-prinsip psikometri yang mapan merupakan inti dari evaluasi PRO yang berhasil.⁴⁴

Beberapa ulasan lengkap terkait kanker paru dan kualitas hidup terdapat dalam literatur yang ditulis oleh Montazeri dkk.⁴⁷

yang berisi tentang ulasan literatur terkait sejak tahun 1970 hingga 1995 dan berhasil mengidentifikasi sebanyak 151 artikel. Pesan utama dari ulasan ini adalah memahami permasalahan kualitas hidup yang tidak hanya berhubungan dengan peningkatan kebutuhan pasien tapi juga peningkatan tingkat keselamatannya. Seperti yang telah dibahas sebelumnya, dikarenakan lambatnya kemajuan perkembangan dan pengujian yang tervalidasi dengan baik, serta kemajuan instrumen praktikal, memasukkan penilaian kualitas hidup dalam uji klinis nampaknya masih menjadi sebuah tantangan.

4. Pengendalian dan Upaya untuk Berhenti Merokok

Sebuah penelitian pada tahun 1950-an mengungkapkan adanya peningkatan risiko kanker paru pada perokok dibanding individu yang tidak merokok. Pada awalnya, histologi utama kanker paru merupakan karsinoma sel skuamosa, namun meningkatnya adenokarsinoma sejak tahun 1960-an dikaitkan dengan perubahan model dan komposisi pada rokok.⁴⁸ Pada tahun 1964, kanker paru masih jarang terjadi pada wanita, tapi sejak pertengahan tahun 1980-an, kanker paru menjadi penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita di Amerika Serikat. Di tahun 1988, nikotin dianggap sebagai agen aktif dalam rokok yang membuat penggunaanya sulit untuk berhenti. Sebuah pedoman untuk mengobati ketergantungan tembakau yang pertama kali diterbitkan pada tahun 1996, yang kemudian diperbarui pada tahun 2000 dan 2008, menyoroti pentingnya menangani kecanduan

nikotin serta kebutuhan akan dukungan psikososial dalam upaya menghentikan kecanduan rokok.⁴⁹

Dalam sebuah laporan yang ditulis oleh *Surgeon General Report* yang berjudul "*The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress*" pada tahun 2014, membuktikan bahwa seseorang yang tetap melanjutkan kebiasaan merokoknya setelah didiagnosis kanker dapat menyebabkan kesehatan yang semakin memburuk.⁵⁰ Laporan tersebut menyimpulkan bahwa bukti-bukti yang ada cukup untuk membuktikan adanya hubungan sebab-akibat (1) antara merokok dan memburuknya kesehatan seseorang, (2) semua penyebab kematian kanker yang spesifik, dan (3) bahwa berhenti merokok dapat meningkatkan kelangsungan hidup. Kesimpulan lain yang tidak kalah penting adalah adanya hubungan sebab-akibat antara merokok dan risiko kambuhnya kanker serta respon yang buruk terhadap pengobatan, meski bukti mengenai hal ini masih belum cukup kuat.

Dukungan terhadap pasien yang masih tetap merokok setelah didiagnosis kanker paru agar dapat berhenti merokok juga dapat dipandang sebagai suatu bagian penting dalam perawatan pendukung. Seperti yang dijelaskan dalam laporan *Surgeon General Report*, upaya untuk membantu pasien berhenti menggunakan tembakau merupakan hal yang penting dalam perawatan pasien.⁵⁰ Upaya dalam menghentikan kecanduan merokok ini sangatlah penting karena seperti yang kita ketahui bahwa rokok dikaitkan dengan berbagai penyakit termasuk penyakit paru obstruktif kronis (COPD) dan penyakit jantung yang

tentu dapat memperburuk kualitas hidup pasien. *Surgeon General Report* dalam laporannya menyatakan bahwa, beberapa penyakit yang baru-baru ini dikaitkan dengan merokok di antaranya adalah kanker hati, kanker usus besar, diabetes, dan stroke. Bahkan beberapa bukti juga menunjukkan paparan pada perokok pasif dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker paru.⁵⁰

5. Penyediaan Layanan dan Model Perawatan Pendukung Pasien Kanker Paru

Sekitar akhir tahun 1988, sebuah penelitian *randomized controlled trial* terkait perawatan pasien kanker paru di rumah, menunjukkan potensi hasil yang baik. Model pelayanan ini dilakukan oleh perawat dan berbasis di rumah. Hasilnya, dua kelompok yang mendapat perawatan di rumah memiliki hasil yang lebih baik secara signifikan termasuk gejala *distress*, ketergantungan sosial, dan respon kesehatan dibandingkan dengan kelompok yang mendapat perawatan standar.⁵¹ Pada tahun 2011, Chan dkk melakukan penelitian terhadap 140 pasien kanker paru yang menerima radioterapi paliatif, di mana pasien dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok kontrol (menerima perawatan biasa) dan kelompok yang mendapat tambahan pembinaan relaksasi otot progresif. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa program perawatan tambahan ini menyebabkan pasien mengalami perbaikan dalam sesak napas, kelelahan, kecemasan, dan kemampuan fungsional.⁵² Salah satu artikel terbaru yang paling berpengaruh ialah laporan dari Temel dkk., yang melaporkan tentang model peningkatan perawatan untuk pasien kanker paru di tahun 2010.²⁶

Dalam penelitian tersebut membagi 151 pasien yang baru didiagnosis kanker paru NSCLC, menjadi kelompok pasien yang menerima perawatan paliatif dini dikombinasi dengan perawatan standar, dan kelompok yang mendapat perawatan standar saja. Pasien yang mendapat perawatan paliatif dini memiliki kualitas hidup yang lebih baik secara signifikan daripada pasien yang mendapat perawatan standar saja. Selain itu, mereka terlihat memiliki gejala depresi yang jauh lebih sedikit dan tingkat *survival rate* yang lebih lama.

Sebuah penelitian dari Kanada oleh Zimmerman dkk, mendukung teori bahwa perawatan paliatif dini pada pasien kanker stadium lanjut memberikan dampak yang baik.⁵¹ Penelitiannya membuktikan bahwa pasien yang mendapat perawatan paliatif tambahan menunjukkan kualitas hidup, perbaikan gejala, dan kepuasan perawatan lebih baik daripada pasien yang mendapat perawatan standar saja.

Penelitian lain oleh Schofield dkk.²³ melaporkan hasil yang samar pada pasien kanker paru yang mendapat perawatan lanjutan dari perawat setelah mendapat perawatan standar. Pasien diberikan akses untuk dengan mudah menghubungi perawat dan klinik melalui pesan dan telepon. Hasil penelitian menunjukkan bahwa, intervensi tersebut tidak memberikan dampak yang signifikan pada pasien setelah 8 minggu perawatan, serta tidak ada efek yang signifikan pada morbiditas psikologis, *distress*, maupun kualitas hidup pasien. Sedangkan pada percobaan lain di mana pasien kanker paru memperoleh sesi konsultasi melalui telepon dengan

tenaga kesehatan serta mendapat dukungan dan pembinaan, ternyata mengalami perbaikan kualitas hidup, penurunan tingkat depresi, tidak mengalami kesakitan dan kecemasan.⁵⁴

Tinjauan singkat tentang penyediaan layanan dan model perawatan suportif pada kanker paru di atas menunjukkan bahwa, penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengembangkan dan menguji pendekatan baru untuk pemberian perawatan bagi pasien kanker paru. Pada tahun 2011, banyak studi deskriptif yang memberikan wawasan terkait dengan komponen penting dari model layanan perawatan pendukung yang berpusat pada pasien. Salah satunya yaitu, pemberian akses kontak tenaga kesehatan untuk dapat memberikan pembinaan tepat waktu jika terjadi perubahan profil gejala ataupun tingkat keparahan, yang dapat membantu mencegah munculnya kondisi gawat darurat pada pasien. Lebih lanjut, pemberian intervensi yang dapat mengatasi kecemasan, kerentanan, dan ketidakpastian, terutama ketika pasien jauh dari rumah sakit, misalnya model layanan yang menawarkan pemantauan berbasis rumah dan jarak jauh sangat diperlukan. Di samping itu, perawatan paliatif dini, penyediaan informasi yang tepat waktu kepada dokter umum, dan model pemberian layanan yang memungkinkan tenaga kesehatan dapat terus merawat dan mengoptimalkan hasil perawatan pendukung pasien juga penting untuk ditingkatkan.⁵⁵⁻⁵⁷

Single-agent chemotherapy (Kemoterapi dengan agen tunggal)

Sebelum kemoterapi mulai dikenal dan digunakan, pasien kanker paru yang mendapat *best supportive care* rata-rata hanya dapat bertahan selama 4–5 bulan. Agen kemoterapi generasi pertama adalah agen alkilasi. Pada awal 1943, pertama kali terdapat laporan penggunaan senyawa *nitrogen mustard, tris (beta-chloroethyl) amina hidroklorida* sebagai pengobatan penyakit neoplastik. Setelah itu, beberapa penelitian terkait *nitrogen mustard* mulai dilakukan, namun karena adanya pembatasan militer, tidak ada informasi yang bisa dilaporkan hingga Perang Dunia II berakhir. Setelah pembatasan ini berakhir pada tahun 1946, beberapa laporan studi klinis mulai bermunculan. *Nitrogen mustard* harus diberikan melalui intravena, sehingga dapat mengeluarkan efek terapi ke seluruh tubuh.⁵⁸ Pada tahun 1948, sebuah penelitian oleh Karnofsky dkk.⁵⁹ melaporkan tentang kemampuan kemoterapi pada karsinoma bronkogenik stadium lanjut. Dalam penelitian ini juga dijelaskan tentang perkembangan terhadap perbaikan gejala dan *Karnofsky Performance Score* setelah pemberian *nitrogen mustard*. Namun, durasi perbaikan ini hanya kurang dari sebulan. Ketahanan *nitrogen mustard* dalam mengobati karsinoma sel skuamosa dan siklofosamid diuji pada kanker paru-paru sel kecil (SCLC) dalam sebuah penelitian yang membandingkan agen alkilasi dengan beberapa senyawa *inert*. Didapatkan hasil yaitu, efeknya pada tingkat keselamatan pasien tidaklah signifikan dan hanya menunjukkan perkembangan pada kurang dari 10% pasien.⁶⁰ Selain itu, *nitrogen mustard* memiliki dua efek samping yang

kurang baik. Dalam beberapa kasus, *nitrogen mustard* menyebabkan trombosis pada pembuluh yang diinjeksi. Hal ini nampaknya lebih sering terjadi apabila terapi diberikan melalui injeksi secara langsung daripada injeksi melalui selang infus. Apabila *nitrogen mustard* keluar dari pembuluh, dapat menyebabkan daerah eritema yang luas, indurasi, dan kemudian fibrosis. Dalam satu hingga delapan jam setelah injeksi, kebanyakan pasien merasa mual dan 50% dari mereka muntah-muntah.⁶¹

Pada tahun 1960-an beberapa agen tunggal mulai dieksplorasi, seperti *cyclophosphamide* (CP), *vinblastine*, dan *methotrexate*.⁶² Studi menunjukkan bahwa senyawa CP memiliki spektrum aktivitas yang hampir sama dengan agen alkilasi lainnya, meskipun sedikit lebih efektif. Senyawa ini juga menyebabkan pasien mengalami rambut rontok, namun jumlah trombosit tidak jauh berkurang daripada dengan penggunaan agen alkilasi sebelumnya.⁶³ Meskipun merupakan agen antineoplastik yang sangat efektif melawan berbagai jenis tumor, hampir tidak ada aktivitas sitotoksik terhadap kultur sel mamalia. Pada dasarnya, CP adalah agen kemoterapi sitotoksik yang mirip dengan *nitrogen mustard*.⁶⁴

Pada tahun 1970-an, kemoterapi dengan *mechlorethamine*, *vincristine*, *procarbazine*, dan *prednisone* diketahui dapat menyembuhkan limfoma Hodgkin.⁶⁵ Berdasarkan pengetahuan ini, kemudian dilakukan evaluasi terhadap agen berbasis alkilator *mechlorethamine*, *vincristine*, *procarbazine*, dan senyawa serupa

prednisone, seperti *methotrexate*, *adriamycin*, *cyclophosphamide*, *procarbazine* (CAMP) dan MACC (*methotrexate*, *doxorubicin hydrochloride* (*Adriamycin*), *cyclophosphamide*, dan *lomustine* [CCNU]) seperti yang ditunjukkan pada Tabel 2.1. Sebanyak 11 dari 23 pasien karsinoma bronkogenik yang mendapat terapi CAMP setelah terapi radiasi memiliki median waktu *survival* 12,5 bulan. Sedangkan terapi dengan MACC diberikan kepada 41 pasien dengan karsinoma bronkogenik stadium III. Tingkat respon objektifnya sebesar 46% dan median waktu *survival*-nya sembilan bulan. Respon terlihat di semua jenis sel, termasuk empat dari sepuluh pasien dengan karsinoma sel skuamosa, enam dari 17 dengan adenokarsinoma, dan enam dari tujuh pasien dengan karsinoma anaplastik sel kecil. Perpanjangan waktu *survival* terlihat jelas untuk pasien dari semua jenis sel. Reaksi toksik tingkat sedang sangat mungkin timbul pada pasien rawat jalan.^{66,67} Sayangnya, hasil penelitian dan meta-analisis yang membandingkan agen-agen ini dengan terapi tanpa kemoterapi justru menunjukkan efek merugikan pada pasien NSCLC (*hazard ratio*, 1.26; 95% *confidence interval* [CI], 0.96–1.66).⁶⁸

***Double-agent chemotherapy* (Kemoterapi dengan agen ganda)**

Agen generasi kedua diperkenalkan pada pertengahan 1980-an dengan penambahan agen platinum yang dikombinasikan dengan obat-obatan seperti *vindesine*, *vinblastine*, *etoposide*, *mitomycin*, atau *ifosfamide*.⁶² Sebuah penelitian meta-analisis oleh *Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group* (kelompok

kolaboratif NSCLC) pada tahun 1995 melaporkan bahwa kemoterapi dengan menggunakan platinum dapat meningkatkan tingkat keselamatan hidup pasien secara signifikan dibandingkan *best supportive care* (15% vs 5% *one year survival*).⁶⁸ Selain itu, sepasang platinum terbukti lebih ampuh dibandingkan dengan agen non-platinum atau agen tunggal. *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 1594 secara prospektif membandingkan empat *doublet* berbasis platinum pada NSCLC stadium lanjut. Tidak terdapat perbedaan tingkat *survival* dengan median *overall survival* (OS)-nya 7,9 bulan, dan status performa tampak baik (ECOG 0 atau 1) yang berkaitan dengan tingginya tingkat keselamatan hidup pasien.⁶⁹ Menurut penelitian ini, kombinasi antara platinum dan agen kemoterapi generasi kedua direkomendasikan sebagai perawatan pertama (*first-line*) untuk pasien NSCLC stadium lanjut bagaimanapun histologi tumornya. Namun, sebagai catatan, beberapa agen generasi kedua termasuk agen alkilasi seperti *cyclophosphamide* dan *ifosfamide* atau *mitomycin* menunjukkan efek merugikan pada tingkat keselamatan pasien.⁷⁰ Rapp dkk. mengevaluasi *cyclophosphamide*, *doxorubicin*, dan *cisplatin*; *vindesine* dan *cisplatin*, serta *best supportive care* (BSC) pada pasien NSCLC stadium lanjut. Median OS *vindesine* dan *cisplatin* adalah 32,6 minggu; sedangkan *cyclophosphamide*, *doxorubicin*, dan *cisplatin* 24,7 minggu; dan BSC 17 minggu.⁷¹ Perkembangan tingkat *survival* pada tiap era dapat dilihat pada Tabel 2.2.

Tabel 2.2. Penanda *Survival Non-Small-Cell Lung Cancer* (NSCLC) Metastasis. BSC: *best supportive care*; MOPP: *mechlorethamine, vincristine, procarbazine, dan prednisone*; CAMP: *cyclophosphamide, doxorubicin, methotrexate, dan procarbazine*; MACC: *methotrexate, adriamycin, cyclophosphamide, dan lomustine*

Era	Chemotherapy	Median Survival (mo)	One-Year Survival (%)	Two-Year Survival (%)
BSC, 1970-1980		4-5	15	2-3
Generasi ke-1, 1970-1980	<p>Agen tunggal, 1960an:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Nitrogen mustard 2. Cyclophosphamide 3. Vinblastine 4. Methotrexate 5. Doxorubicin <p>Regimen scrupa MOPP, 1970an</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CAMP 2. MACC 	4-5	10-15	2-3
Generasi ke-2, 1980-1995	<p>Cisplatin plus:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vinblastine 2. Vindesine 3. Etoposide 4. Mitomycin 5. Ifosfamide 	7	25	6-7

	6. Doxorubicin/cyclophosphamide			
Generasi ke-3, 1995-2005	Cisplatin atau carboplatin plus	8-10	40	12-15
Generasi ke-3, 2005+	1. Vinorelbine 2. Paclitaxel 3. Docetaxel 4. Gemcitabine 5. Pemetrexed	12-13	50-55	20-25

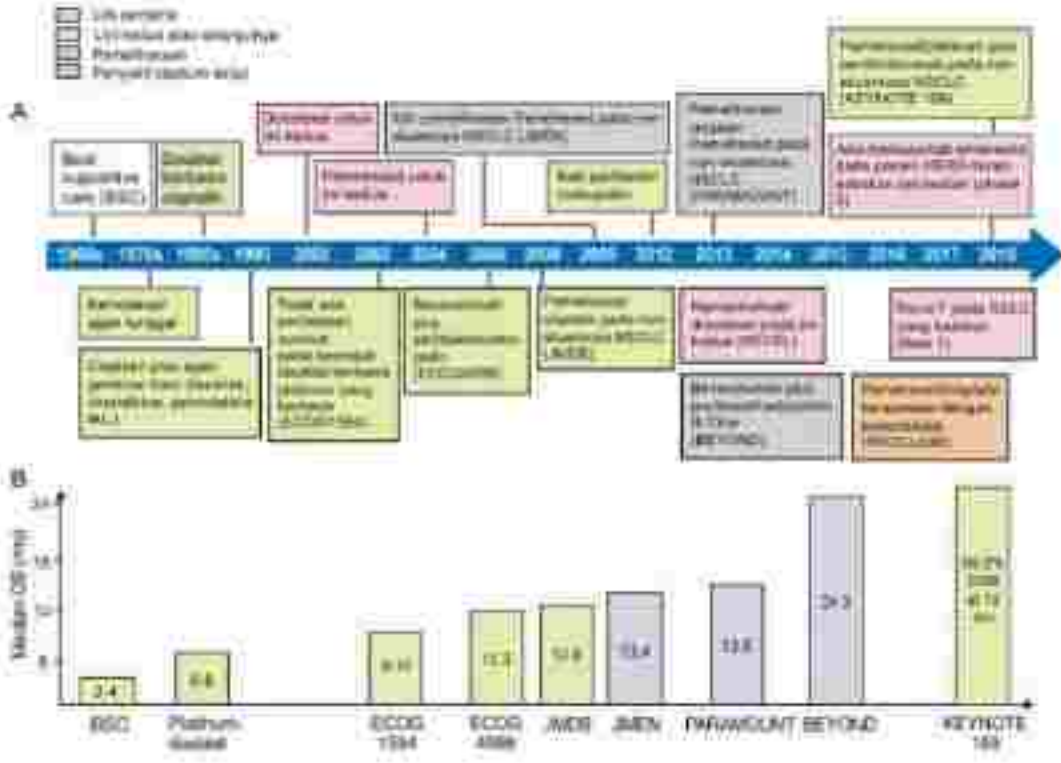
(diadaptasi dari Noonan et al. J Thorac Oncol. 2015; 10:1523–1531).

Agan generasi kedua yang paling baik dikombinasikan dengan platinum adalah alkaloid tanaman atau *podophylotoxin*. Pada tahun 1986, Finkelstein dkk.⁷² meninjau penelitian fase III oleh ECOG. Tidak terdapat perbedaan yang signifikan terhadap masing-masing agen, dengan median OS selama 23.5 minggu dan pasien yang bertahan hidup selama setahun sebanyak 19%. Kombinasi *etoposide*-platinum juga memberikan hasil yang baik. Pada sebuah penelitian, kombinasi ini memiliki proporsi pasien dengan *one year survival* lebih tinggi, yakni 25%. Meta-analisis dari penelitian kemoterapi berbasis *cisplatin* vs BSC pada pasien NSCLC stadium lanjut menunjukkan penurunan risiko kematian sebesar 27% (*hazard ratio*, 0.73; $p < 0.0001$), selain itu juga meningkatkan proporsi pasien dengan *one year survival* dari 15% menjadi 25%, serta meningkatkan median OS dari 5 bulan menjadi 7 bulan.⁷³ Sebagai tambahan, *cisplatin* juga diketahui dapat

meredakan gejala, meningkatkan kualitas hidup, serta hemat biaya. Karena efeknya yang menguntungkan pada tingkat keselamatan hidup pasien dan toksisitasnya dapat diatasi, *etoposide* dan *cisplatin* dipilih sebagai agen untuk menguji agen generasi berikutnya.⁷⁴

Pada awal tahun 2000-an, agen generasi ketiga termasuk platinum ditambah obat penyerta yang lebih modern (*vinorelbine*, *paclitaxel*, *docetaxel*, *gemcitabine*, atau *pemetrexed*) diperkenalkan sebagai agen kemoterapi generasi baru yang telah terbukti ampuh mengobati kanker paru. Agen ini telah diterima secara luas sebagai agen yang lebih ampuh dalam meningkatkan tingkat keselamatan dibandingkan dengan agen generasi kedua. Terdapat beberapa penelitian yang membandingkan antara agen generasi kedua dengan masing-masing obat penyerta generasi ketiga ditambah platinum *backbone* yang telah dinyatakan dapat meningkatkan tingkat keselamatan secara signifikan sebagai agen baru.⁷⁵ Dalam sebuah percobaan JMDB fase 3, *pemetrexed* menunjukkan manfaat klinis pada histologi sel non-skuamosa daripada sel skuamosa⁷⁵, di mana hal tersebut memberikan pengetahuan bahwa histologi berpengaruh pada pengobatan kanker paru. Selanjutnya percobaan JMEN fase 3 menunjukkan manfaat klinis dari terapi pemeliharaan dengan *pemetrexed* pada sel karsinoma non-skuamosa. Dalam penelitian ini, median tingkat OS yang mendapat terapi *pemetrexed* lebih tinggi dibanding yang tidak mendapat terapi pemeliharaan (13,4 bulan vs 10,6 bulan; *hazard ratio* [HR], 0,79; $p=0,012$).⁷⁶

Selama beberapa tahun terakhir, pendekatan kombinasional berbasis terapi target menggunakan *tyrosine kinase inhibitors* (TKI) atau *immune checkpoint inhibitors* (ICI) terbukti menguntungkan dalam meningkatkan tingkat kelangsungan hidup pasien dibandingkan dengan kemoterapi saja.^{77,38} Gambar 2.1, merangkum evolusi pendekatan terapeutik berbasis kemoterapi dan kemajuan manfaat klinis berdasarkan penelitian.



Gambar 2.1.

Sejarah pengobatan berbasis kemoterapi untuk kanker paru-paru. (A) Evolusi strategi pengobatan, (B) kemajuan manfaat dalam tingkat *survival* berdasarkan beberapa uji coba. NSCLC: *non-small cell lung cancer*; SCLC: *small cell lung cancer*; OS: *overall*

survival; OSR: *overall survival rate*. (Diadaptasi dari Lee SH.

Tuberc Respir Dis 2019; 82:179-189).

Salah satu uji coba pertama yang memfasilitasi transisi agen generasi kedua menjadi agen generasi ketiga adalah uji coba yang dilakukan oleh Le Chevalier dkk. yang membandingkan *cisplatin-vinorelbine* vs *cisplatin-vindesine* vs *vinorelbine*. Kombinasi *vinorelbine-cisplatin* terbukti memberikan median waktu *survial* pasien lebih lama, yakni 40 minggu dibandingkan kombinasi *vindesine-cisplatin* (32 minggu) dan *vinorelbine* saja (31 minggu). Tingkat responsivitas pasien dengan *vinorelbine-cisplatin* juga yang paling tinggi yakni 30%, sedangkan pasien yang mendapat *vindesine-cisplatin* hanya menunjukkan angka sebesar 19%; dan 14% pada pasien yang mendapat *vinorelbine* saja. Berdasarkan hasil tersebut didapatkan kesimpulan bahwa keberadaan *cisplatin* memberikan hasil yang lebih baik terhadap pengobatan kanker paru.⁴⁰ Di Amerika Utara, terdapat penelitian ECOG yang menguji agen *cisplatin-etoposide* vs *cisplatin-paclitaxel*. *Paclitaxel* diberikan dalam dua dosis yang berbeda, yakni 135 mg/m² dan 250 mg/m², di mana hasilnya menunjukkan tingkat *survival* yang superior pada kedua dosis *paclitaxel* dan secara signifikan juga mampu meningkatkan *survival rate* ketika *paclitaxel* dikombinasikan.⁷⁴ Toksisitas dan nilai kualitas hidup dari ketiga agen tersebut terlihat sangat mirip. Dari hasil penelitian-penelitian tersebut, penggunaan agen generasi kedua sebagai pengobatan tingkat pertama NSCLC stadium lanjut pun akhirnya ditinggalkan.

Keyakinan bahwa agen generasi ketiga lebih unggul dari agen generasi kedua semakin meningkat dengan adanya laporan tentang peningkatan waktu pasien dalam bertahan hidup dari sebuah uji klinis yang dilakukan pada tahun 2005 akhir. Hasil median OS dan *one year survival* pasien meningkat dari 8 bulan dan 35%⁴¹ menjadi 10 hingga 12 bulan dan 45% hingga 50%.⁷⁵⁸²

BAB 3

STAGNASI TERAPI KANKER PARU DENGAN KEMOTERAPI

Pendahuluan

Kanker paru adalah jenis kanker yang sering terjadi setelah kanker payudara dan kanker prostat. Berdasarkan data dari lembaga kanker Amerika (*American Cancer Society*) pada tahun 2016, kasus baru kanker paru diperkirakan terjadi sebanyak 224.390 kasus atau 14% dari keseluruhan kasus kanker dan persentase perkiraan angka kematian akibat penyakit tersebut sebesar 27% dari semua kasus penyebab kematian karena kanker.¹ Sebagian besar pasien yang datang ke rumah sakit dengan diagnosis stadium lanjut sebesar 57%, dengan *survival rate* 1 dan 5 tahun sebesar 26% dan 4%. Sedangkan mereka yang didiagnosis stadium awal sekitar 15% dengan persentase *survival rate* 5 tahun sebesar 54%.¹ Berdasarkan data yang dikeluarkan oleh WHO di tahun 2014, kanker paru di Indonesia berada di urutan pertama dari 5 kanker paling umum yang menyerang pada pria dengan 25.322 kasus, sementara pada wanita menempati urutan terakhir dengan 9.374 kasus.²

Kanker paru dengan tipe *non-small cell lung cancer* (NSCLC), diperkirakan menjadi penyebab dari 80% kasus kematian di seluruh dunia akibat kanker.³ Persentase *5-year survival* dari penyakit ini hanya sebesar 16% saja.⁴ Salah satu alasan dari sangat rendahnya persentase *survival* adalah

kebanyakan kasus terdiagnosis saat sudah stadium lanjut dikarenakan kurangnya gejala klinis yang terdeteksi selama tahap awal. Selain itu, kurang dari 30% pasien dengan NSCLC stadium lanjut saja yang memberikan respon terhadap kemoterapi berbasis platinum (*platinum-based chemotherapy*), yaitu pengobatan yang paling lazim digunakan dalam terapi awal pada stadium tersebut.⁵

Saat ini pengobatan kanker paru disesuaikan dengan tanda klinis dan gejala pada pasien, tahapan tumor dan subtipe, riwayat kesehatan, serta evaluasi hasil laboratorium.⁶ Pemilihan terapi untuk setiap pasien berdasarkan faktor-faktor prediktif khusus, berpotensi dapat memperbaiki hasil dari kasus NSCLC, walaupun tingkat *long-term survival* masih sangat sulit berubah dalam kurun waktu 50 tahun terakhir.⁷ Oleh karena itu, pendekatan maupun terobosan baru sangat diperlukan dalam mengatasi permasalahan ini.

Kondisi *Plateau* pada Berbagai Kombinasi Kemoterapi

Survival dari penyakit ini dapat ditingkatkan secara signifikan dengan mengendalikan 2 faktor prognostik utama yaitu, tahapan atau stadium dan pengobatan. Respon pengobatan ini berkaitan dengan berbagai faktor di mana sebagian besar ditentukan oleh karakteristik klinis dan tumor, seperti tahapan atau stadium penyakit dan kondisi tampilan (*performance status*).⁸ Kemoterapi berbasis platinum (*platinum-based chemotherapy*) dianggap sebagai pengobatan standar dunia untuk pasien dengan penyakit stadium lanjut.

Sebuah penelitian meta-analisis oleh *non-small Cell lung Cancer Collaborative Group* (kelompok kolaboratif NSCLC) pada tahun 1995 melaporkan bahwa, kemoterapi dengan menggunakan agen platinum dapat meningkatkan *survival rate* pasien secara signifikan dibandingkan hanya dengan perawatan pendukung (*best supportive care*) yakni dengan nilai persentase *one-year survival* sebesar 15% versus 5%.⁹ Dalam pedoman *American College of Chest Physician* (ACCP) untuk kasus NSCLC, juga disebutkan tentang penerapan *platinum-based doublet chemotherapy* yang menggabungkan agen-agen platinum seperti *cisplatin* atau *carboplatin* dengan salah satu dari obat penyerta modern.¹⁰⁻¹³ Sejak awal tahun 2000-an, obat penyerta modern yaitu *docetaxel*, *gemcitabine*, *paclitaxel*, atau *vinorelbine* diperkenalkan sebagai agen kombinasi kemoterapi generasi baru yang telah terbukti ampuh mengobati *Non-small Cell Lung Cancer* (NSCLC).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Bonomi dkk. di tahun 2000, disajikan fakta bahwa pasien dengan stadium IIB NSCLC yang menerima pengobatan kombinasi *paclitaxel-cisplatin* memiliki *survival rate* yang sedikit lebih baik dibandingkan dengan pasien dengan stadium IV (7,9 bulan versus 7,6 bulan). Sementara itu, pasien stadium IIB yang menerima kombinasi *etoposide-cisplatin* memiliki *median survival time* 13,1 bulan dibandingkan dengan pasien stadium IV yang hanya memiliki waktu 8,9 bulan.¹⁴ Sebuah meta-analisis dari uji klinis secara acak yang membandingkan *cisplatin* dan *carboplatin* pada pasien NSCLC, juga menyatakan bahwa *cisplatin* memiliki tingkat respon yang

lebih baik dibandingkan *carboplatin* meskipun tidak terlalu signifikan.^{15,16}

Pengaruh penggunaan kombinasi kemoterapi ini juga diuji oleh sebuah kelompok yakni, *Eastern Cooperative Oncology Group* di tahun 2002. Berdasarkan hasil penelitian tersebut, diketahui bahwa kombinasi dari satu atau lebih agen tersebut dengan senyawa platinum telah menghasilkan tingkat respons yang tinggi dan kelangsungan hidup yang lama (*prolonged survival*) bagi penderita NSCLC dalam kurun waktu 1 tahun.¹⁷ Namun, hanya ada sedikit perbandingan antara rejimen kemoterapi tersebut dengan jenis yang lebih baru dan sering digunakan saat ini.

Kelompok tersebut melakukan uji klinis acak untuk membandingkan keampuhan dari tiga rejimen yang umum digunakan dengan rejimen referensi *cisplatin* dan *paclitaxel*. Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk membandingkan *overall survival* pada pasien NSCLC yang diobati dengan *cisplatin* dan *gemcitabine*, *cisplatin* dan *docetaxel*, *carboplatin* dan *paclitaxel*, atau *cisplatin* dan *paclitaxel*. Metode yang digunakan dapat dilihat pada Tabel 3.1 berikut.

Tabel 3.1. Stratifikasi variabel dan rejimen pengobatan yang diujikan secara acak

Klasifikasi variabel

Status pelaksanaan: 0 atau 1 versus 2

Kehilangan berat badan dalam waktu 6 bulan sebelumnya:

<5% versus >5%

Tingkat penyakit: IIIB versus IV atau penyakit berulang

Muncul atau hilangnya metastasis otak

Rejimen

Cisplatin plus paclitaxel

Paclitaxel, 135 mg/m² lebih dari 24 jam pada hari 1

Cisplatin, 75 mg/m² pada hari 2

Siklus 3 minggu

Cisplatin plus gemcitabine

Gemcitabine, 1000mg/m² pada hari 1, 8, dan 15

Cisplatin, 100 mg/m² pada hari 1

Siklus 4 minggu

Cisplatin plus docetaxel

Docetaxel, 75 mg/m² pada hari 1

Cisplatin, 75 mg/m² pada hari 1

Siklus 3 minggu

Carboplatin plus paclitaxel

Paclitaxel, 225 mg/m² dengan periode lebih dari 3 jam pada hari 1

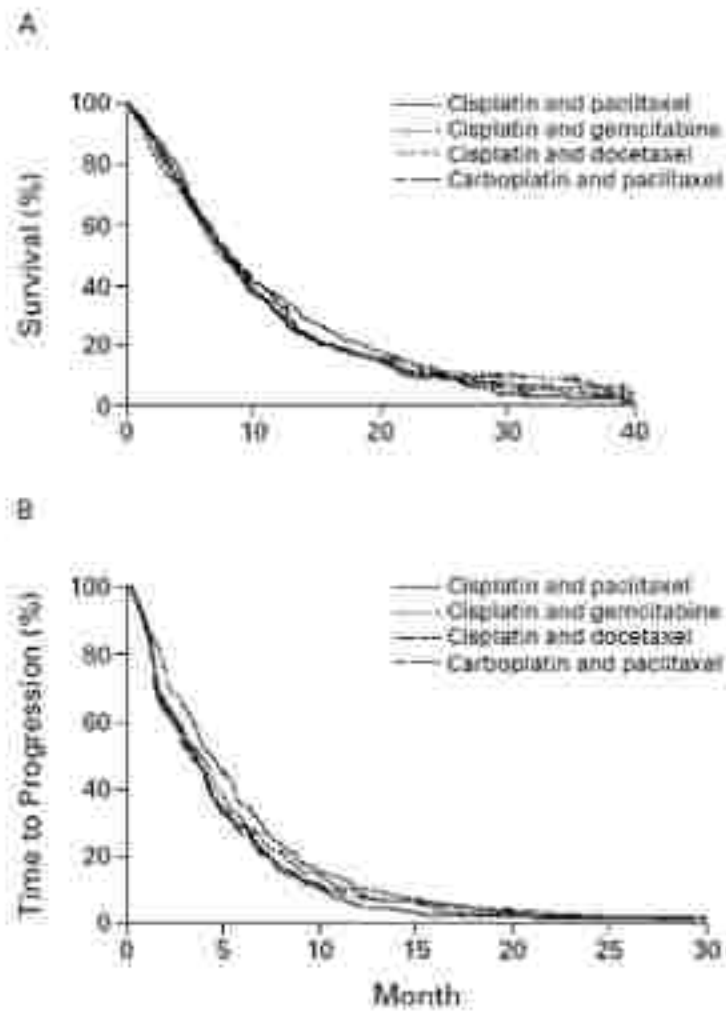
Carboplatin, AUC 6.0 mg/ml/menit pada hari 1

Siklus 3 minggu

(Sumber: Joan et. al, 2002)

Hasil yang diperoleh dari penelitian tersebut adalah pada kelompok pasien yang menerima *cisplatin* dan *paclitaxel*, *survival rate*-nya adalah 7 hingga 8 bulan, serta *1-year* dan *2-year survival*

rate-nya masing-masing adalah 31% dan 10% seperti yang ditunjukkan pada Gambar 3.1A.¹⁷



Gambar 3.1

Grafik perkiraan *Kaplan-Meier* tentang *overall survival* (panel A) dan waktu perkembangan penyakit (panel B) pada pasien yang diamati berdasarkan perlakuan yang diberikan (Joan et. al, 2002).

Rata-rata *overall survival*-nya adalah 8,1 bulan di antara penderita yang menerima *cisplatin* dan *gemcitabine*, lalu 7,4 bulan

di antara mereka yang menerima *cisplatin* dan *docetaxel*, dan 8,1 bulan di antara mereka yang menerima *karboplatin* dan *paclitaxel* seperti yang dapat dilihat pada Tabel 3.2. *Overall survival* untuk ketiga kelompok itu adalah 36%, 31%, dan 34%, di mana masing-masing memiliki persentase rata-rata sekitar 13% untuk satu tahun dan 11% dalam waktu dua tahun.

Tabel 3.2. Hasil berdasarkan perlakuan tiap kelompok

Variabel	Cisplatin dan Paclitaxel (N = 288)	Cisplatin dan Gemcitabine (N = 288)	Cisplatin dan Docetaxel (N = 289)	Carboplatin dan Paclitaxel (N = 290)	Total (N= 1155)
Response - %					
Complete	<1	1	<1	<1	<1
Response					
Partial Respon	21	21	17	16	19
Penyakit stabil	18	18	25	23	21
Penyakit yang berkembang	49	40	42	49	45
Tidak bisa ditentukan	13	20	16	11	15
Rata-rata respon secara keseluruhan	21	22	17	17	19
Overall Survival					
Median (95% CI) – mo	7.8 (7.0-8.9)	8.1 (7.2-9.4)	7.4 (6.6-8.8)	8.1 (7.0-9.5)	7.9 (7.3-8.5)
1 tahun (95%	31 (26-	36 (3.1-4.2)	31 (26-36)	34 (29-40)	33 (30-

CI) - %	36)				36)
2 tahun (95%	10 (5-12)	13 (7-15)	11 (7-14)	11 (7-14)	11 (8-
CI) - %					12)
Progression free	3.4 (2.8-	4.2 (3.7-4.8)†	3.7 (2.9-	3.1 (2.8-3.9)	3.6
survival	3.9)		4.2)		(3.3-
(95% CI) – mo					3.9)

* Persentase mungkin tidak berjumlah 100 karena pembulatan. CI menunjukkan interval kepercayaan.

†P = 0,001 dengan uji log-rank untuk perbandingan dengan cisplatin dan paclitaxel

(Sumber: Ioan et. al, 2002)

Bila melihat dari hasil percobaan tersebut, nampak bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan dalam *overall survival* antara penderita yang menerima salah satu dari tiga rejimen eksperimental dan mereka yang menerima *cisplatin* dan *paclitaxel*. Bahkan jika dilihat dari grafik hasil pada Gambar 3.1 B, terlihat adanya segmen datar pada rekaman grafik tersebut yang dikenal dengan sebutan *plateau*. Fenomena tersebut adalah periode penyakit stabil yang berkepanjangan, di mana penyakit masih ada namun terkontrol dengan baik dan tidak menutup kemungkinan bisa muncul kembali.

Di Indonesia sendiri, penelitian yang berhubungan dengan berbagai macam kombinasi kemoterapi untuk kanker paru masih minim. Pada tahun 2017, Wulandari L, dkk pun telah melakukan penelitian yang menggunakan kombinasi antara vinorelbine dengan senyawa berbasis platinum (*platinum-based compounds*). Hampir semua kemoterapi termasuk vinorelbine-carboplatin dan vinorelbine-cisplatin telah terdaftar dalam formulasi obat nasional

Indonesia. Tujuan dari penelitian ini adalah membandingkan efektivitas dan toleransi antara vinorelbine-carboplatin dan vinorelbine-cisplatin pada penderita stadium III-IV EGFR *mutations-negative* NSCLC. Penelitian ini dilaksanakan mulai bulan Januari hingga Desember tahun 2017 dengan partisipan berjumlah 30 orang yang dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok pertama menerima terapi *vinorelbine-carboplatin* sedangkan kelompok kedua menerima terapi *vinorelbine-cisplatin* di mana masing-masing diberi 4 kali siklus kemoterapi (1 siklus = 21 hari). Partisipan selanjutnya akan dinilai berdasarkan beberapa kriteria pengukuran yaitu Eq-5D (*quality of life*), berat badan, dan RECIST (*response evaluation criteria for solid tumors* atau evaluasi respon untuk tumor padat).

Berdasarkan penelitian ini diperoleh hasil bahwa tidak ditemukan perbedaan yang signifikan untuk Eq-5D (*quality of life*) dari penderita NSCLC baik sebelum maupun sesudah kemoterapi seperti yang ditunjukkan pada Tabel 3.3.

Tabel 3.3 Distribusi data Eq-5D (*quality of life*) dan berat badan pada penderita NSCLC

Variabel	n (%)		P
	Kelompok I	Kelompok II	
Eq-5D			
Bertambah	1 (6,67)	3 (20,00)	0,255
Stabil	9 (60,00)	9 (60,00)	
Menurun	5 (33,33)	3 (20,00)	
Berat badan			

Bertambah	7 (46.67)	7 (46.67)	1.000
Stabil	3 (20.00)	3 (20.00)	
Menurun	5 (33.00)	5 (33.00)	

(Sumber: Wulandari, 2017)

Selain itu, dapat dilihat pada Tabel 3.3, berat badan dari partisipan juga memiliki distribusi yang sama antara kelompok 1 dan 2 setelah melakukan kemoterapi siklus keempat, yakni sebagian besar mengalami kenaikan berat badan (46,67%; $p = 1000$). Pada Tabel 3.4, pengukuran RECIST juga tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara kelompok 1 dan 2 ($p = 0,734$).

Tabel 3.4 Kondisi fisik berdasarkan pengukuran RECIST pada penderita NSCLC

Kondisi Fisik	n (%)		P
	Kelompok I	Kelompok II	
Siklus kedua			
Respon parsial	3 (20.00)	0 (00.00)	0.027*
Penyakit yang stabil	12 (80.00)	13 (86.67)	
Penyakit yang progresif	0 (00.00)	2 (13.33)	
Siklus keempat			
Respon parsial	4 (26.67)	2 (13.33)	0.734
Penyakit yang stabil	5 (33.33)	10 (66.67)	
Penyakit yang progresif	6 (40.00)	3 (20.00)	

Penyakit yang
progresif

* $p < 0.05$

(Sumber: Wulandari, 2017)

Setelah siklus kemoterapi yang keempat, sebagian besar kelompok 1 mengalami perkembangan penyakit (*progressive disease*) sebesar 40% dan sebagian besar kelompok 2 tergolong stabil (*stable disease*) sebesar 60%. Disamping itu, sebagian besar partisipan juga mengalami efek samping obat ketika diberi kemoterapi yakni sebesar 73,33% (kelompok 1) dan 80% (kelompok 2) yang ditunjukkan pada Tabel 3.5.

Tabel 3.5 Efek samping obat yang muncul ketika diberi kemoterapi

Efek samping obat	n (%)		P
	Kelompok I	Kelompok II	
Positif	11 (73.33)	12 (80.00)	1.000
Negatif	4 (26.67)	3 (20.00)	

(Sumber: Wulandari, 2017)

Hasil studi Wulandari L., dkk. tersebut sesuai dengan beberapa studi lain yang umumnya menunjukkan bahwa tidak ada keunggulan di antara berbagai rejimen kombinasi. Selain itu, kurva *relative survival* untuk banyak kasus kanker termasuk NSCLC ini akan mencapai fase *plateau* dalam beberapa tahun setelah terdiagnosis. Hal tersebut mengindikasikan bahwa tingkat kematian di antara pasien masih sangat tinggi.¹⁸

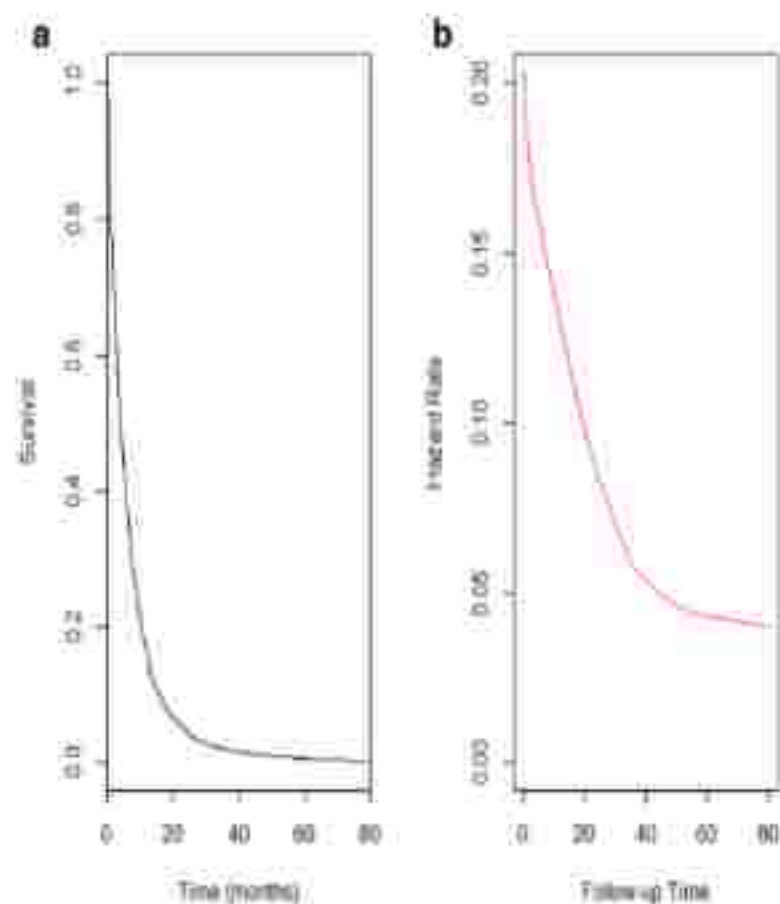
Kemandekan Kemoterapi untuk Kanker Paru

Selama beberapa dekade, fokus utama penelitian kanker adalah pengembangan intervensi terapeutik untuk menyembuhkan kanker atau menghasilkan sebuah remisi. Meskipun pemberian obat, dosis, dan kombinasi kemoterapi telah bervariasi di antara berbagai percobaan, Frytak dkk dalam laporannya di tahun 1988 mengenai investigasi kanker menyatakan bahwa ada 2 kesimpulan yang bisa diambil.¹⁹ Pertama, meskipun terdapat peningkatan dalam *survival rate*, hampir semua pasien kambuh dan meninggal akibat NSCLC yang berulang. Bahkan di antara pasien dengan penyakit yang terbatas pada satu hemitoraks, hanya beberapa orang saja yang bisa bertahan hidup selama 5 tahun. Terlebih lagi pada "*long-term survivors*" yang berhasil mencapai 5 tahun, hanya berjumlah kurang dari 15% dalam studi tersebut. Kedua, *long-term survivors* mengalami keracunan yang signifikan pada sistem pulmonaris, kardiovaskular, dan saraf pada saat menerima pengobatan gabungan untuk penyakit ini.

Di samping laporan tersebut, stagnasi dalam penerapan kombinasi kemoterapi sebagai pengobatan kanker paru cukup banyak terlihat dalam berbagai studi ataupun riset. Di antaranya adalah penelitian yang dilakukan oleh Schiller dkk. pada tahun 2012, Belani dkk. pada tahun 2005, dan Arietta dkk. pada tahun 2013. Secara umum studi-studi tersebut membandingkan khasiat berbagai rejimen berbasis platinum yang telah dilaksanakan di negara-negara maju. Respon untuk kemoterapi berbasis platinum

utama (*platinum-based first-line chemotherapy*) masih unggul meskipun racunnya juga lebih umum ditemukan. *Survival rate*-nya pun tidak menunjukkan perbedaan statistik yang signifikan.^{5,20-21}

Kondisi stagnasi ini terlihat dari masih ditemukannya fase *plateau* dalam berbagai studi tersebut. Penyebab umum dari munculnya *plateau* ini adalah tingginya toksisitas dari rejimen yang digunakan dibandingkan dengan daya bunuh dari sel kanker itu sendiri dan pasien hanya bisa diberikan *maximum tolerated doze* pada pengobatan kemoterapi yang mereka jalani. Hubungan antara toksisitas dalam rejimen kemoterapi dengan *survival rate* dapat dilihat salah satunya pada penelitian yang dilakukan Sanchez dkk. di Kuba pada tahun 2014.²² Waktu *median survival rate* dari penderita NSCLC tingkat lanjut di Kuba adalah 3,93 bulan. Pada Gambar 3.2 (a) terlihat bahwa *plateau* muncul pada akhir penelitian sedangkan pada gambar 3.2 (b) terlihat level toksisitas dari populasi tersebut.



Gambar 3.2.

Kurva *survival rate* kumulatif pada penderita NSCLC tingkat lanjut yang dihimpun oleh *Cuban Cancer National Registry* tahun 1998 hingga 2006 (Sanchez, 2014).

Racun hematologis dari agen kemoterapeutik (*chemotherapeutic agents*) disebabkan oleh efek *myelo-suppressive* yang mereka miliki. Zat kemoterapi tidak hanya membunuh sel kanker tetapi juga mempengaruhi sel normal yang secara aktif

membelah diri seperti sel hematopoietik dalam sumsum tulang. Sel induk yang memunculkan granulosit, eritrosit, dan keping darah di peredaran darah tepi juga akan rusak.²³⁻²⁴ Jadi, dibutuhkan lebih banyak penelitian dan terobosan baru untuk rencana personalisasi pengobatan yang nantinya diharapkan dapat meminimalkan masalah *survivor-ship* yang merugikan dan menyebabkan peningkatan kualitas hidup bagi pasien kanker paru.

BAB 4
PENDEKATAN SELULER, BIOMOLEKULER, DAN
GENETIK
UNTUK MEMBEDAH ONKOGENESIS PARU

Pendahuluan

WHO membagi kanker paru menjadi 2 kelas berdasarkan pada biologi, terapi, dan prognosis yaitu, *small cell carcinoma type lung cancer (SCLC)* dan *non-small cell carcinoma lung cancer (NSCLC)*. Kanker paru tipe NSCLC adalah tipe yang paling umum yaitu, lebih dari 85% dari semua kanker paru, yang terdiri dari non-skuamosa karsinoma (adenokarsinoma, karsinoma sel besar, dan jenis sel lainnya) dan karsinoma sel skuamosa (epidermoid).¹ Kasus adenokarsinoma paru mengalami peningkatan yang cukup signifikan, baik di negara-negara Asia maupun Amerika Serikat, terutama pada wanita, muda dewasa, dan bukan perokok. Data di Amerika Serikat pada tahun 2010 menunjukkan bahwa adenokarsinoma paru ditemukan pada 31-54% pria bukan perokok, lebih tinggi daripada pria perokok (25% -33%), dan 49-74% wanita bukan perokok, yang juga lebih tinggi dibandingkan pada wanita perokok (33% -43%).² Berdasarkan data dari Rumah Sakit Kanker Nasional Dharmais, Jakarta, Indonesia, prevalensi kanker paru-paru semakin meningkat dari tahun 2010 hingga 2013, di mana 117 kasus terjadi pada 2010 dengan 38 kematian, 163 kasus pada tahun 2011 dengan 39 kematian, 165 kasus pada tahun 2012 dengan 62 kematian, dan 173 kasus pada tahun 2013 dengan 65 kematian.³

Adenokarsinoma sebagai jenis kanker paru-paru yang paling umum ditemukan, dikatakan berhubungan dengan adanya mutasi dari reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), di mana pada tahun 2017 prevalensinya 14% -19% pasien di negara-negara Barat dan sekitar 40% -48% pasien di negara-negara Asia.⁴ Jalur reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) memainkan peran penting dalam pertumbuhan dan proliferasi sel, dan sering kali menderegulasi kanker epitel pada manusia termasuk karsinoma sel kecil kanker paru melalui peningkatan ekspresi protein, peningkatan kode gen, dan mengaktifkan mutasi yang terjadi pada angiogenesis, tumorigenesis dan hambatan apoptosis.¹ Oleh karena itu sebagai upaya untuk menentukan atau mencari terobosan baru dalam hal terapi kanker paru, maka terlebih dahulu diperlukan pemahaman yang cukup tentang pendekatan seluler, biomolekuler, dan genetik mengenai onkogenesis paru.

Perilaku Seluler Sel Kanker

Kanker dapat terjadi hampir di semua bagian dalam tubuh manusia. Normalnya, sel-sel penyusun tubuh akan terus tumbuh dan membelah diri ketika diperlukan oleh tubuh. Ketika sel sudah tua atau rusak, mereka akan mati dan kemudian sel-sel baru akan menggantikan kerjanya. Berbeda halnya dengan sel kanker, di mana sel-sel yang sudah tua ataupun rusak justru masih tetap bertahan dan sel-sel baru terus-menerus dibentuk, bahkan saat tubuh tidak memerlukannya. Sel-sel tambahan tersebut dapat membelah diri tanpa henti dan menyebabkan terbentuknya tumor.

Sel kanker memiliki berbagai macam sifat dan perilaku di antaranya: heterogenitas, tumbuh autonom, dapat bergerak sendiri (*amoeboid*), mampu mengabaikan sinyal-sinyal kimiawi yang berhubungan dengan *apoptosis* (kematian sel yang terprogram), tumbuh tanpa batas (*immortal*), abnormal, dan berkemampuan metastasis baik bersifat lokal, regional, maupun metastasis jauh.⁵ Metastasis adalah kemampuan untuk menyebar dan tumbuh di tempat lain yang tidak berhubungan langsung dengan tempat asal sel kanker baik melalui darah maupun sistem limfe.

Pada tingkat genetik terdapat 4 gen yang ikut terlibat dalam perubahan perilaku tersebut antara lain, onkogen, *tumor suppressor gene*, *repairing DNA gene* dan gen *apoptosis*.⁵ Adanya mutasi pada onkogen dan *tumor suppressor gene* dapat mengganggu kemampuan sel untuk memperbaiki DNA yang rusak dan dapat memicu terjadinya proliferasi sel yang tidak terkontrol.⁶ Perubahan genetik yang menyebabkan kanker tersebut dapat diwariskan dari orang tua maupun dari faktor eksternal tertentu seperti paparan radiasi atau zat-zat kimia berbahaya di dalam rokok.

Kemampuan Sel Kanker dalam Memenuhi Kebutuhan Hidup

Angiogenesis

Angiogenesis adalah proses penetrasi dan tumbuhnya pembuluh darah di lingkungan tumor, di mana selain berperan dalam perkembangan tumor dan metastasis, proses ini juga menjadi penanda sel kanker itu sendiri.⁷ Angiogenesis termasuk salah satu

dari 10 ciri khas kanker yang dikenal dengan sebutan *Hallmark of Cancer* yang ditunjukkan pada Gambar 4.1.

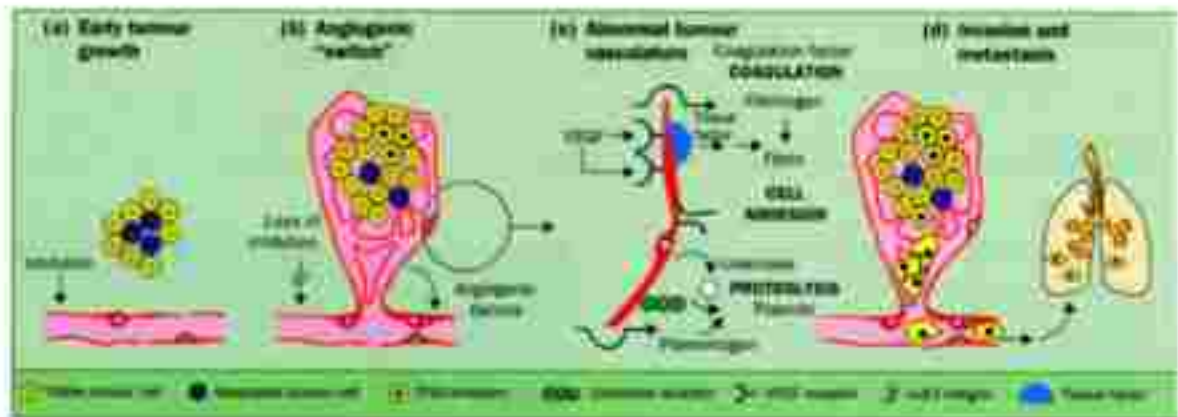


Gambar 4.1

Hallmark of Cancer (Hanahan D, dkk, 2011)

Beberapa mekanisme angiogenesis antara lain, vaskulogenesis, tunas angiogenesis (*sprouting angiogenesis*), intusussepsi, dan *vasculogenic mimicry*.⁸ Secara garis besar, vaskulogenesis dan *sprouting angiogenesis* adalah dua mekanisme utama yang bertanggung jawab terhadap neovaskularisasi. Vaskulogenesis adalah proses pembentukan pembuluh darah baru *de novo* dari diferensiasi sel endotel pada prekursor mesodermal. Proses ini hanya terjadi selama perkembangan embrio dan mengarah pada pembentukan pleksus vaskular primer.⁹ Sedangkan angiogenesis terjadi di seluruh kehidupan sebelum dan sesudah

lahir, setelah tahapan vaskulogenesis dilakukan. Pembuluh darah baru tersebut dihasilkan dari pembuluh yang sudah ada sebelumnya selama berbagai proses fisiologis (perkembangan embrio, perbaikan luka) dan proses patologis (tumorigenesis, retinopati diabetik),¹⁰ Gambaran umum dari mekanisme angiogenesis dapat dilihat pada Gambar 4.2 berikut.



Gambar 4.2

Mekanisme tumor angiogenesis (Harris, A, 1997)

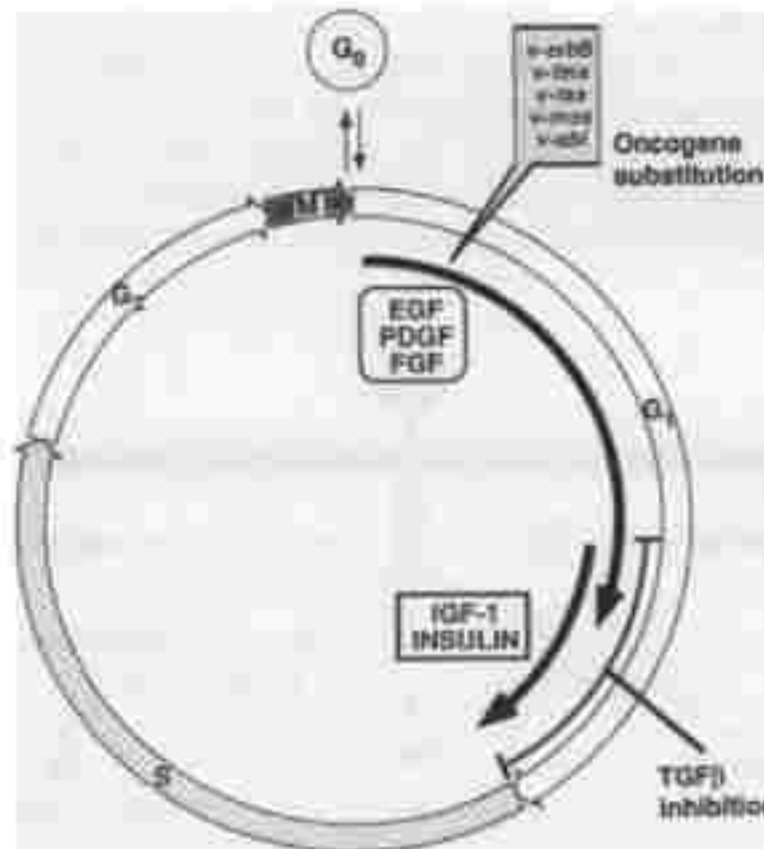
Pertumbuhan tumor tergantung pada proses difusi nutrisi, maka pembentukan pembuluh darah menjadi sangat penting untuk melanjutkan pembesaran tumor. Adanya batasan dalam proses difusi nutrisi adalah alasan mengapa tumor tidak mampu tumbuh lebih besar dari 2-3 mm tanpa adanya neovaskularisasi. Transisi tumor dari tahap avaskular yang bertujuan untuk memperoleh kemampuan menumbuhkan pembuluh darah baru tersebut diistilahkan sebagai "*angiogenic switch*."¹¹ Perubahan ini merupakan langkah penting dalam proses perkembangan tumor.

Mekanisme lainnya yaitu intusussepsi dan *vasculogenic mimicry* ditemukan lebih sedikit terjadi pada proses angiogenesis. Intusussepsi (*intussusception microvascular growth/IMG*) diyakini terjadi setelah vaskulogenesis atau *sprouting angiogenesis* dengan tujuan memperluas pleksus kapiler darah tanpa beban metabolik yang tinggi.¹² Sedangkan *vasculogenic mimicry* (VM) menjelaskan tentang kemampuan beberapa sel tumor untuk berdiferensiasi menjadi sejumlah fenotip seluler yang bersifat mirip sel endotel dan strukturnya terdiri dari sel darah merah dan plasma darah.¹³ Mekanisme VM dapat menjadi sistem sirkulasi sekunder untuk sel tumor terlepas dari proses angiogenesis.

Growth factor

Proses angiogenesis dirangsang oleh berbagai faktor angiogenik yang terdapat pada tumor dan stroma yang berhubungan dengan tumor. Faktor-faktor tersebut dikenal sebagai faktor pertumbuhan (*Growth factor/GF*). Salah satu bukti awal yang mengaitkan kanker dengan faktor pertumbuhan terlarut (GF) muncul dari studi yang dilakukan pada tahun 1950-an, di Laboratorium Victor Hamburger, oleh Rita Levi-Montalcini dan Stanley Cohen.¹⁴ *Growth factor* menyebabkan sel dalam fase istirahat atau fase G₀, yang nantinya akan masuk ke dalam siklus sel. Respon mitogenik terjadi dalam dua bagian yaitu sel yang semula diam akan dipaksa lanjut ke fase G₁ dari siklus sel oleh faktor "kompetensi", lalu melintasi fase G₁, dan kemudian melakukan sintesis DNA dibawah pengaruh faktor tersebut.¹⁵

Transisi melalui fase G1 membutuhkan stimulasi GF yang berkelanjutan selama beberapa jam seperti yang dapat dilihat pada Gambar 4.3. Jika sinyal terganggu untuk waktu yang singkat, maka sel akan kembali ke status G₀.¹⁶



Gambar 4.3

Skema representasi persyaratan untuk tindakan terkoordinasi dari dua faktor pertumbuhan (GF) yang saling melengkapi untuk menginduksi proses sintesis DNA sel. (Aaronson, 1991)

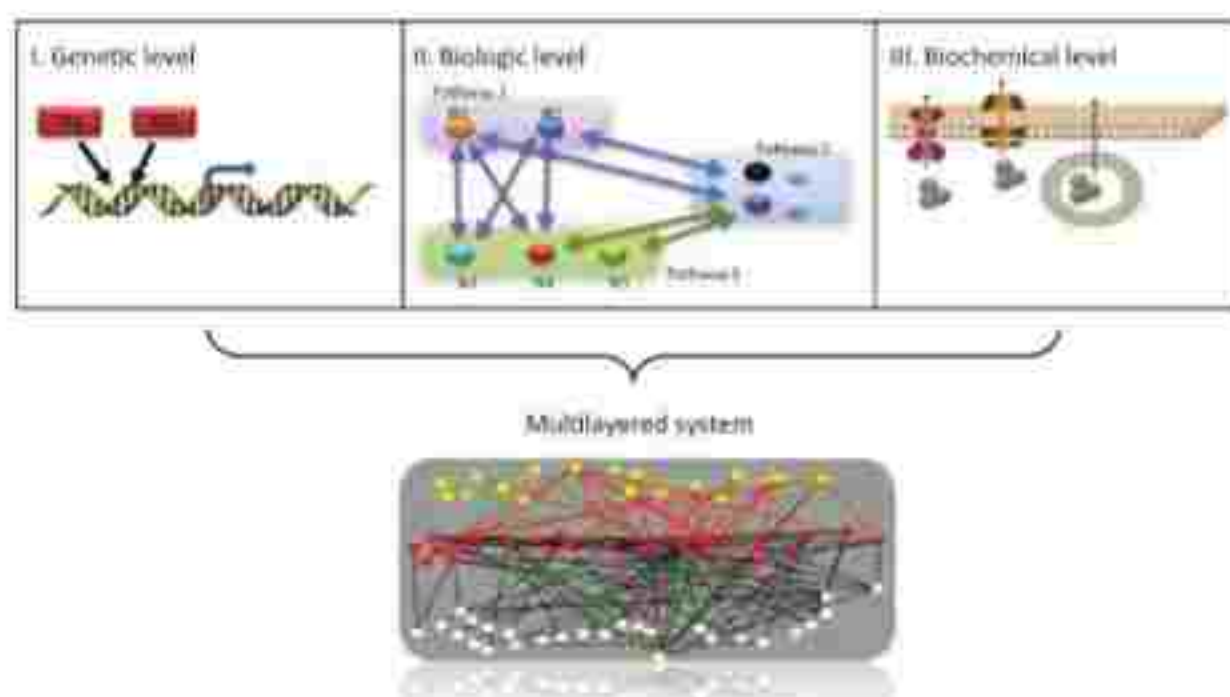
Pada beberapa tipe sel, tidak adanya stimulasi GF menyebabkan onset cepat dari proses kematian sel terprogram atau apoptosis.¹⁷ Beberapa GF tertentu juga dapat mendorong

diferensiasi sel progenitor, sementara pada saat yang bersamaan juga menstimulasi proliferasi; GF lainnya hanya dapat menyebabkan proliferasi pada sel yang sama.¹⁸ *Growth factor* sangat penting untuk ekspansi klonal, di mana memungkinkan fiksasi mutasi onkogenik dan meningkatkan kumpulan sel awal yang rentan terhadap mutasi tambahan.¹⁹ *Growth factor* memainkan peran penting dalam gangguan membran basal, penetrasi oleh sel kanker ke jaringan tetangga, sistem vaskular atau limfatik (intravasasi), serta kolonisasi pada organ tubuh yang terletak jauh melalui aliran darah (ekstravasasi).²⁰ Beberapa GF yang terlibat dalam perkembangan tumor di antaranya adalah EGF, IGF, TGF- β , dan VEGF. Semua anggota keluarga EGF, seperti HGF, berasal dari protein prekursor yang terikat pada membran, di mana semuanya berikatan dengan suatu kelompok yang terdiri dari 4 reseptor *tyrosine kinase* (disebut ErbB-/EGFR-/HER-). Mutasi EGFR dalam domain kinase ditemukan setidaknya pada 10% pasien NSCLC.^{21,22}

Redundansi

Salah satu kendala utama untuk meningkatkan terapi kanker adalah kemampuan sel untuk mengkompensasi gen/jalur yang ditargetkan. Ada banyak contoh yang menunjukkan bahwa redundansi berfungsi sebagai suatu mekanisme resistensi dengan implikasi klinis. Sistem seluler memiliki kemampuan luar biasa untuk bertahan dan beradaptasi dengan berbagai kondisi ekstrim, bahkan dalam kondisi normalnya. Secara umum, ada dua

mekanisme kunci secara homeostasis yang bahkan sel normal pun dapat dengan kuat mengatur gangguan atau sinyal stress, yakni redundansi dan struktur dinamis spesifik yang dibangun oleh *loop* umpan balik. Redundansi terjadi secara alami di banyak tingkat sel seperti yang ditunjukkan pada Gambar 4.4. Tingkat yang paling banyak dipelajari adalah tingkat genetik.^{23,24} Dalam deskripsi globalnya, redundansi menggambarkan skenario di mana berbagai elemen berpotensi bertindak dengan cara biologis atau dinamis yang sama, di mana penghambatan salah satu elemen ini tidak berpengaruh signifikan pada hasil biologis global atau perilaku dinamis dari sistem.²⁵ Selain itu, munculnya heterogenitas sel kanker akibat mekanisme redundansi biologis ini mendukung bahwa banyak sel yang terganggu (*perturbed cells*) telah memperoleh resistansi bahkan sebelum diberi pengobatan.

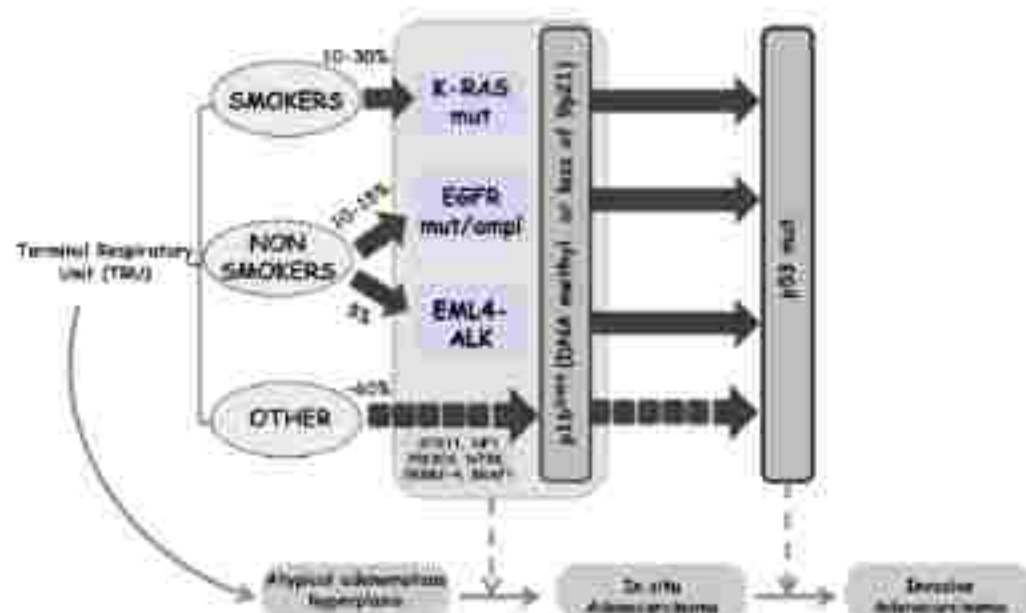


Gambar 4.4 Mekanisme redundansi (Lavi, 2015).

Onkogenik dari *Driver* dan *Passenger Mutation*

Penyakit kanker secara umum diakibatkan oleh adanya perubahan tertentu pada materi genetik. Perubahan tersebut bisa saja diwariskan dari orang tua maupun muncul akibat paparan zat tertentu. Perubahan genetik yang berkontribusi pada kanker cenderung dipengaruhi oleh 3 jenis gen utama yaitu, protoonkogen, *tumor suppressor genes*, dan *DNA repair genes*, di mana ketiganya sering disebut sebagai '*drivers of cancer*'. Protoonkogen terlibat dalam pertumbuhan dan pembelahan sel normal. Namun ketika gen ini diubah dengan cara tertentu, akan berakibat sel terus tumbuh dan bertahan hidup pada saat yang tidak semestinya. Gen penekan tumor (*tumor suppressor genes*) juga terlibat dalam mengendalikan pertumbuhan dan pembelahan sel. Sementara gen perbaikan DNA (*DNA repair genes*) terlibat dalam proses perbaikan DNA yang rusak. Sel dengan mutasi pada gen-gen tersebut cenderung dapat mengembangkan mutasi tambahan pada gen-gen lainnya.

Berdasarkan studi yang dilaksanakan Bronte, G, dkk. di tahun 2010, terungkap bahwa adenokarsinoma paru menunjukkan karakteristik molekuler yang khas, yang berhubungan dengan karsinogenesis dan respons terhadap obat yang ditargetkan.²⁶ Perubahan molekuler ini didefinisikan sebagai "*driver mutation*", yang bertanggung jawab atas inisiasi dan terpeliharanya keganasan dari sel tersebut seperti yang ditunjukkan pada Gambar 4.5.



Gambar 4.5

Driver mutation dalam proses karsinogenesis adenokarsinoma.

(Brookfield JF, 1997).

Salah satu langkah penting dalam penerapan terapi kanker paru adalah menentukan subdivisi dari NSCLC berdasarkan *driver mutations* yang spesifik seperti yang dapat dilihat pada Tabel 4.1.²⁷ Jalur reseptor faktor pertumbuhan epidermal (*epidermal growth factor receptor*(EGFR) adalah pengatur utama dari fungsi sel dan perkembangan kanker. Hingga kini, mutasi gen EGFR, gen KRAS, dan gen gabungan EML4-ALK adalah perubahan yang paling dikenal luas yang terlibat dalam penanganan biologi dan klinis dari adenokarsinoma paru. Mutasi KRAS ditemukan pada 30% adenokarsinoma dan 4% *squamous cell carcinoma*.²⁸⁻²⁹ Selain itu, mutasi jenis ini juga lebih sering ditemukan pada ras Kaukasia dan perokok aktif.³⁰

Tabel 4.1 *Driver mutations* yang umum ditemukan pada kasus NSCLC

	Tipe perubahan	Frekuensi
EGFR	Mutasi	10-35%
ALK	Rearrangement	3-7%
ROS1	Rearrangement	1%
RET	Rearrangement	1%
BRAF	Mutasi	1-3%
FGFR-1	Amplifikasi	20%
MET	Amplifikasi	2-4%

(Sumber: Fisher, 2001)

Sel kanker yang bersifat heterogen juga mengandung berbagai mutasi yang disebut *passenger mutation*. Mereka muncul dari mutasi acak dalam sekuens rantai DNA yang bersifat tidak berkontribusi langsung pada penyakit, difasilitasi oleh paparan mutagen, dan juga sebagai akibat dari rendahnya proses perbaikan rantai DNA.³¹ Walaupun *driver mutations* dikatakan berpengaruh kuat pada kanker, beberapa studi lain di antaranya yang dilakukan oleh Aparisi, F dkk. di tahun 2010, justru menunjukkan bahwa *passenger mutation* lebih berperan penting.³² Hal tersebut dikarenakan mereka memberi dampak kepada hal-hal krusial seperti modifikasi epigenetik, mutasi DNA mitokondria, imunogenisitas atau sebagai respons terhadap kemoterapi. Pada studi tersebut juga dijelaskan bahwa jumlah *passenger mutation*

yang terakumulasi di setiap garis keturunan tumor dapat memberikan informasi tentang perkiraan usianya yang juga sesuai dengan usia tumor itu sendiri. Hal ini juga termasuk informasi tentang pengaruh mutagenik intrinsik dan ekstrinsik yang ada selama periode inisiasi tumor dan evolusi klonal tumor.¹³

Potensi Terapi yang Tersedia

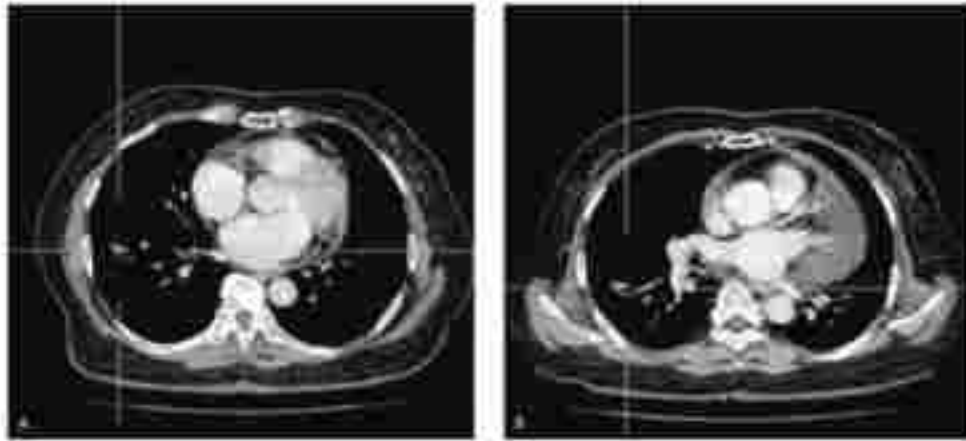
Telah banyak perkembangan dalam penanganan kanker paru, khususnya kasus NSCLC. Pada NSCLC stadium lanjut tanpa adanya *driver mutations*, penggunaan kemoterapi doublet berbasis platinum telah diterima sebagai standar pengobatan. Agen platinum seperti cisplatin atau carboplatin akan dikombinasikan dengan salah satu dari agen vinorelbine, docetaxel, gemcitabine, atau paclitaxel.^{34,16} Salah satu studi tentang terapi tersebut telah dilakukan oleh Wulandari, L. dkk. pada tahun 2017, di mana membandingkan penggunaan vinorelbine-carboplatin dan vinorelbine-cisplatin pada penderita stadium III-IV *EGFR-mutation negative* NSCLC. Penelitian tersebut membuktikan bahwa vinorelbine-carboplatin atau vinorelbine-cisplatin menghasilkan hasil yang sebanding dalam hal *quality of life* (Eq-5d), berat badan, dan kondisi fisik dengan skor 80-90, meskipun kombinasi vinorelbine-cisplatin menunjukkan jumlah pasien dengan penyakit progresif lebih sedikit. Kombinasi vinorelbine-carboplatin menghasilkan proporsi toksisitas hematologi yang lebih tinggi, sedangkan kombinasi vinorelbine-cisplatin menghasilkan lebih

banyak toksisitas non-hematologis, tetapi semuanya secara umum masih dapat ditoleransi.³⁷

Beberapa tahun belakangan, terapi target makin banyak dipilih sebagai terapi kanker paru utamanya pada penderita NSCLC stadium lanjut dengan mutasi EGFR. Penggunaan EGFR *tyrosine kinase inhibitor* (TKI) seperti gefitinib dan erlotinib, menunjukkan aktivitas antitumor yang baik pada penderita. Di Indonesia, salah satu studi yang meneliti hal tersebut telah dilakukan oleh Wulandari, L dkk. di tahun 2018, yang bertujuan untuk mengevaluasi *progression-free survival* (PFS), *overall survival* (OS), dan respon subjektif dari gefitinib sebagai pengobatan lini pertama pada pasien NSCLC termutasi EGFR tingkat lanjut di Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia. Gefitinib adalah EGFR-TKI pertama yang dipasarkan di Indonesia dan telah digunakan sejak tahun 2012 di Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo.

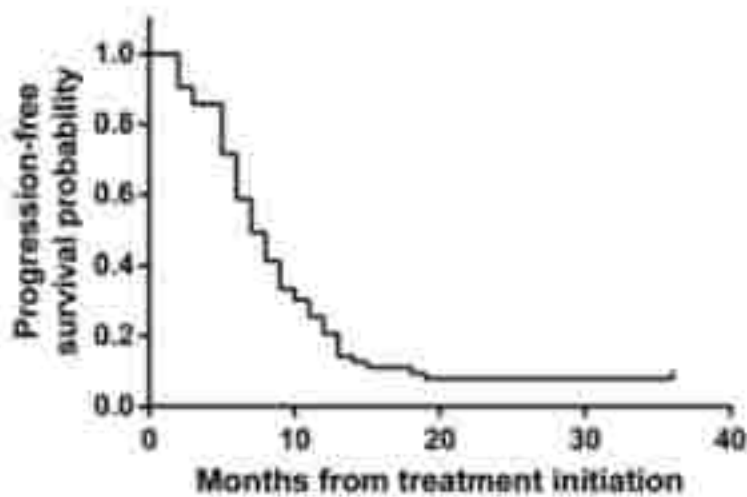
Berdasarkan data yang diperoleh dari Bulan Januari 2013 hingga Bulan Juni 2015, diketahui bahwa secara umum gefitinib memberikan angka respon objektif yang baik, seperti yang terlihat pada salah satu pasiennya (SRU), sebagai representasi pasien dengan respon klinis yang ditunjukkan pada Gambar 4.6. Pada Gambar 4.7 dapat dilihat nilai PFS selama 8,3 bulan (95% *confidence interval* [CI]: 6,50-10,2) dan pada Gambar 4.8 nilai OS selama 16 bulan (95% CI: 11,9-20,2).³⁸ *Quality of life* (Eq-5d) membaik atau tetap stabil pada kebanyakan pasien. Gefitinib secara umum dapat ditoleransi dengan baik dan efek samping yang paling umum adalah ruam kulit gatal dan diare yang tidak menyebabkan

pengurangan dosis atau penghentian obat seperti yang dapat dilihat pada Tabel 4.2.



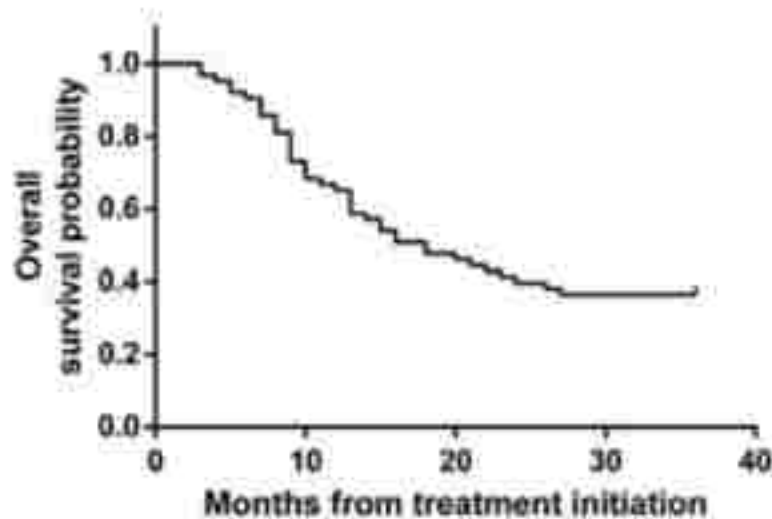
Gambar 4.6

Respon obyektif untuk gefinitib di salah satu pasien penelitian. (a) menunjukkan kondisi sebelum pengobatan. (b) evaluasi 2 bulan setelah pemberian gefinitib. (Wulandari, 2018).



Gambar 4.7

PFS dari salah satu pasien penelitian. (Wulandari, 2018).



Gambar 4.8

OS dari salah satu pasien penelitian. (Wulandari, 2018).

Tabel 4.2 Efek samping yang timbul

Efek samping	Tingkat (<i>grade</i>); n (%)
Ruam kulit gatal	52 (82,5)
Diare	29 (46,0)
Mual dan muntah	13 (20,6)
Jerawat	11 (17,5)
Paronikia	9 (14,3)
Alopecia	5 (7,9)
Kulit kering	3 (4,8)
Mukositis	3 (4,8)
Neuropati (sensasi geli)	2 (3,2)
Bisul	2 (3,2)
Gangguan pendengaran	1 (1,6)
Meningkatnya ALT dan AST	1 (1,6)

ALT; alanine transaminase, AST; aspartate transaminase

(Sumber: Wulandari, 2018)

BAB 5

***DRIVER MUTATION* SEBAGAI TARGET PENGOBATAN KANKER PARU**

Pendahuluan

Non-small-cell lung cancer merupakan jenis kanker paru yang sering terjadi (sekitar 80%) dari keseluruhan kasus keganasan paru-paru dengan tingkat kelangsungan hidup 5-tahun yang buruk. Pada tahun 2018, lebih dari 1,6 juta individu didiagnosis menderita kanker paru dengan kelangsungan hidup 5-tahun (*5-year survival*) untuk semua stadium hanya berkisar 17% saja.^{1,2} *Non-small-cell lung cancer* dapat diklasifikasikan dalam tiga kategori berdasarkan sifat modalitas terapi dan prognosis yaitu, *early stage* (stadium dini dan non metastasis, yaitu stadium I dan II), *locally advance stage* (stadium lanjut dengan penyebaran lokal terbatas pada rongga dada, misalnya, massa tumor besar, melibatkan struktur vital rongga dada, atau penyebaran kelenjar getah bening mediastinum), dan *metastatic stage* (stadium akhir metastasis jauh di luar rongga dada). Banyak ditemukan penyimpangan genetik dan epigenetik dalam perkembangan tipe NSCLC.³ Dari kelainan tersebut, *driver mutation* yang bersifat onkogenik menjadi penyebab utama

aktifnya jalur-jalur pensinyalan kimiawi yang mengarah kepada pertumbuhan dan proliferasi sel yang tidak terkontrol.

Sejumlah *driver mutation* yang telah diidentifikasi pada kasus NSCLC di antaranya adalah gen pengkodean untuk reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), K-ras (KRAS), limfoma kinase anaplastik (ALK), dll. Pada satu dekade terakhir, terdapat evolusi substansial dalam pengelolaan kasus *non-small cell lung cancer* (NSCLC). Analisis imunologi dan biomarker tumor genomik, kini telah menjadi pemeriksaan rutin untuk penderita NSCLC, terutama tipe adenokarsinoma. Beberapa terapi yang ditargetkan, termasuk EGFR tirosin kinase inhibitor (erlotinib dan gefitinib) dan ALK inhibitor (crizotinib), telah menunjukkan keberhasilan klinis yang signifikan dalam mengobati pasien NSCLC yang memiliki mutasi gen yang sesuai.^{4,5} Oleh karena itu, identifikasi profil mutasi pada kasus NSCLC terutama untuk kelompok adenokarsinoma merupakan suatu keharusan untuk memberikan terapi pengobatan yang sesuai sehingga hasil akhir yang diperoleh dapat lebih optimal.

Driver Mutations

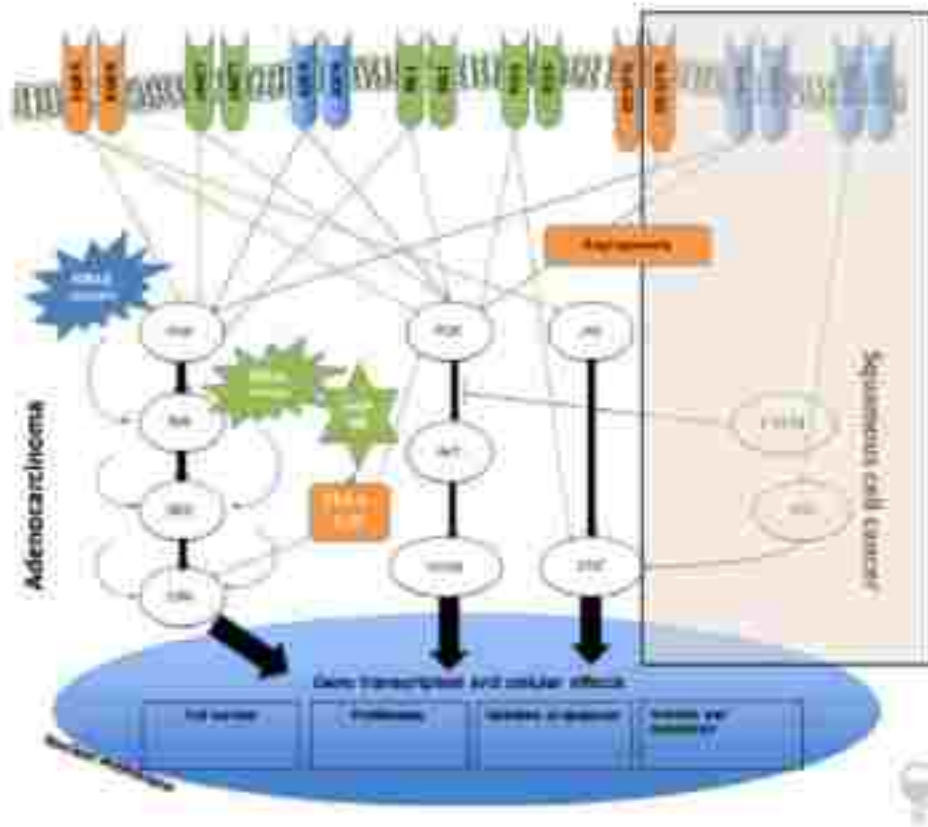
Biomarker yang paling berguna untuk memprediksi keefektifan terapi yang ditargetkan pada NSCLC tingkat lanjut adalah perubahan genom somatik yang dikenal sebagai "*driver mutations*". Mutasi ini kerap terjadi pada gen yang mengkode protein penting untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel, serta biasanya dalam sel kanker tidak mungkin memiliki lebih dari

satu *driver mutation*. *Driver mutation* dapat menginisiasi perubahan dari sel non-kanker menjadi bersifat ganas. Di samping itu, mereka juga mampu memunculkan ketergantungan pada protein sel yang termutasi untuk menerima sinyal dari *driver mutation* agar tetap bisa bertahan hidup.

Pada kasus NSCLC, mencocokkan pengobatan dengan *driver mutation* yang teridentifikasi untuk pasien, terbukti telah menghasilkan peningkatan keefektifan terapi secara signifikan dan seringkali bersamaan dengan penurunan toksisitas. Sebagai contoh yaitu studi yang dilakukan oleh Konsorsium Mutasi Kanker Paru (*Lung Cancer Mutation Consortium*) di Amerika Serikat. Mereka menganalisis sampel menggunakan *multiplex genotyping* dari 733 pasien dengan adenokarsinoma pada 14 cabang dan mengidentifikasi *driver mutation* dalam 466 kasus (64%).⁶ Diperoleh hasil yakni sebanyak 260 pasien dengan *driver mutation* yang menerima terapi sesuai mutasi yang ditargetkan memiliki kelangsungan hidup (*median survival*) rata-rata 3,5 tahun, sementara 318 pasien dengan *driver mutation* tanpa pemberian terapi yang ditargetkan hanya memiliki *median survival* 2,4 tahun, dan 360 pasien yang tidak mengandung *driver mutation* dalam selnya memiliki *median survival* selama 2,1 tahun. Studi tersebut dapat menjelaskan pentingnya identifikasi *driver mutation* sebagai dasar dari pemilihan terapi kanker paru yang sesuai.

Beberapa dari *driver mutation* seperti yang ditunjukkan pada Gambar 5.1 telah diidentifikasi dan berhasil dikelola dengan terapi yang ditargetkan sedangkan yang lainnya masih dalam tahap

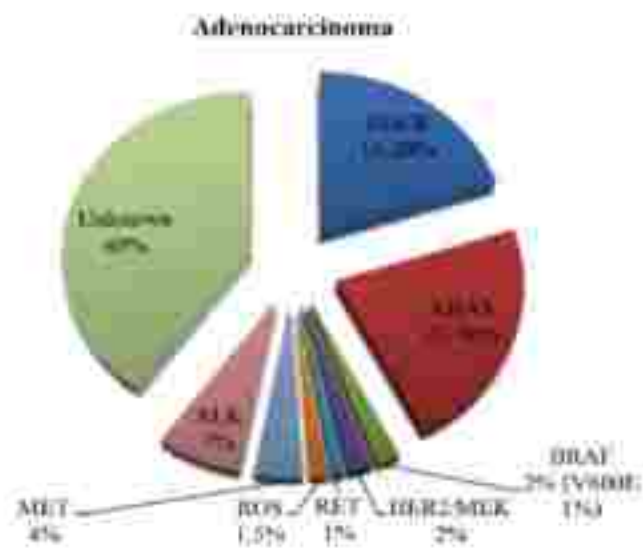
pengembangan.⁷ Penemuan mutasi ini telah menghasilkan cara baru untuk mengklasifikasikan NSCLC ke dalam sub tipe molekulernya seperti yang dapat dilihat pada Gambar 5.2.⁸ Sedangkan distribusi berbagai *driver mutation* pada kasus NSCLC dalam populasi masyarakat Asia dan Eropa-Amerika dapat dilihat pada Gambar 5.3.⁹



Gambar 5.1

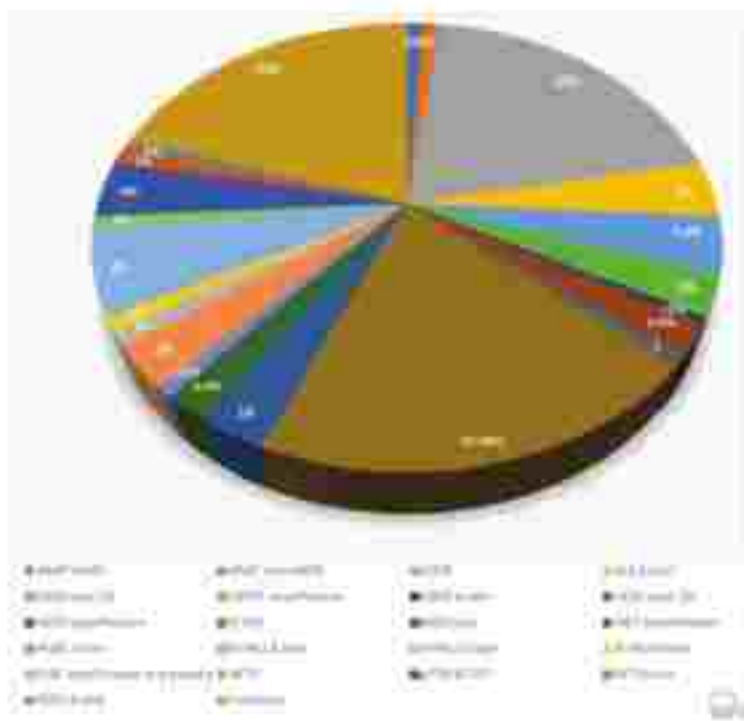
Skema jalur molekuler dan target potensial pada NSCLC

(Alamgeer, M, 2013)



Gambar 5.2

Jenis mutasi yang diketahui pada adenokarsinoma paru (West, L., 2012)



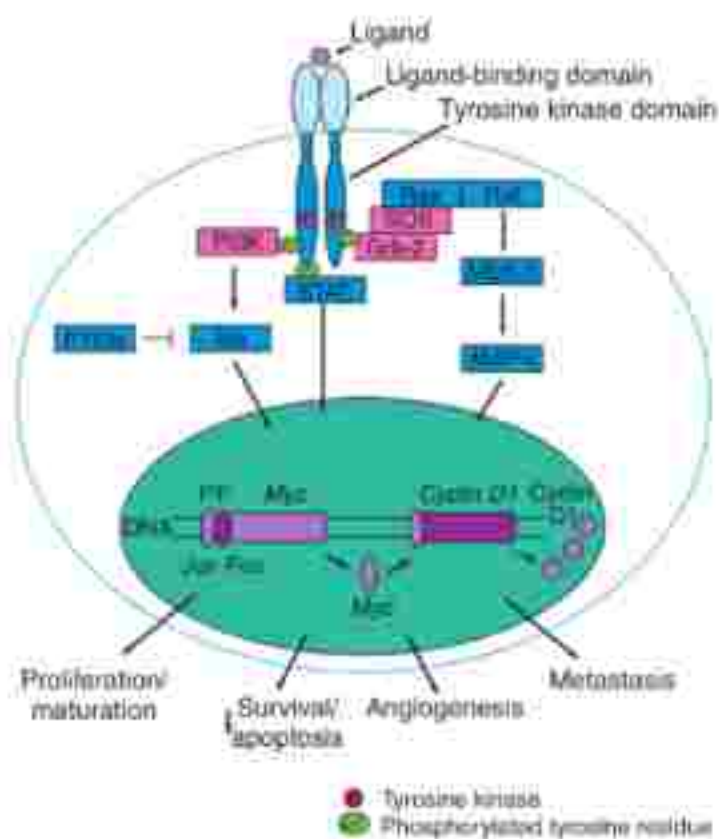
Gambar 5.3

Distribusi berbagai *driver mutation* pada kasus NSCLC dalam populasi masyarakat Asia dan Eropa-Amerika
(Chu, Q, 2020)

Jalur Mutasi pada Kanker Paru

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) adalah molekul tirosin kinase yang merupakan bagian dari keluarga protein ErbB. Strukturnya adalah glikoprotein transmembran yang terdiri dari 1 *ligand-binding* domain ekstraseluler, 1 domain transmembran, dan 1 domain intraseluler yang memiliki aktivitas tirosin kinase untuk transduksi sinyal yang ditunjukkan pada Gambar 5.4.¹⁰ Aktivasi EGFR akan terjadi bila 1 *ligand* berikatan dengan domain ekstraseluler, sehingga terjadi dimerisasi antar 2 monomer reseptor EGFR, atau antara 1 reseptor EGFR dengan 1 jenis reseptor ErbB lainnya. Selanjutnya akan terjadi aktivasi protein tirosin kinase intrinsik berupa ikatan dengan 1 molekul ATP dan otoposforilasi tirosin. Kedua proses tersebut akan memicu *recruitment* dan fosforilasi beberapa substrat intraseluler, yang kemudian mengaktifkan sinyal mitogenik dan beberapa aktivitas seluler lainnya.^{11,12}



Gambar 5.4

Transduksi sinyal melalui EGFR (Baselga, J, 2002)

Ekspresi EGFR pada beberapa jenis kanker ternyata berkorelasi dengan progresivitas penyakit, ketahanan hidup yang pendek, dan timbulnya resistensi terhadap terapi sitotoksik.¹³ Mutasi EGFR sering terlihat dalam kasus NSCLC khususnya pada tipe adenokarsinoma, di mana mutasi somatik tersebut muncul pada tahap awal perkembangan kanker paru.^{14,15} Hal tersebut dapat

dibuktikan dari hasil *IGNITE study* yang dilakukan oleh Han, B dkk. pada tahun 2017.⁷⁸ *IGNITE study* merupakan suatu studi berskala besar, multinasional, diagnostik, non-komparatif, non-intervensi (NCT01788163) yang menilai frekuensi mutasi EGFR pada penderita NSCLC dengan tipe adenokarsinoma atau non-adenokarsinoma dalam dunia nyata. Studi ini berlangsung dari tanggal 27 Februari 2013 hingga 25 Agustus 2014 dengan total partisipan sebesar 3382 orang yang berasal dari kawasan Asia-Pasifik dan Rusia.

Berdasarkan studi tersebut diperoleh hasil yakni untuk sampel jaringan/sitologi, frekuensi mutasi EGFR pada penderita NSCLC dengan tipe adenokarsinoma di kawasan Asia-Pasifik dan Rusia adalah 49,3% dan 18%, dan untuk tipe non-adenokarsinoma, masing-masing adalah 14,1% dan 3,7%. (Tabel 5.1).⁷⁸ Data yang diperoleh untuk sampel plasma umumnya mencerminkan pola yang serupa, meskipun dengan frekuensi mutasi keseluruhan yang lebih rendah. Sementara itu frekuensi mutasi EGFR pada penderita dengan tipe sel skuamosa karsinoma (SCC) di kawasan Asia-Pasifik dan Rusia masing-masing adalah 9,9% dan 3,7%, dan pada tipe karsinoma non-sel kecil (NSCC) adalah 27,5% dan 7,4% seperti yang dapat dilihat pada Tabel 5.2.⁷⁸ Pada sebagian besar sampel jaringan/sitologi dari penderita dengan adenokarsinoma asal kawasan Asia-Pasifik, diketahui terjadi peristiwa delesi ekson 19 (48,7%) dan mutasi L858R (42,5%) yang ditunjukkan pada Tabel 5.1. Sedangkan untuk populasi Kaukasia yang berasal dari Rusia, proporsi terjadinya delesi ekson 19 secara substansial lebih tinggi

(58,9%) dibandingkan dengan mutasi L858R (25,6%). Di samping itu, berdasarkan sampel jaringan/sitologi dari penderita tipe non-adenokarsinoma asal kawasan Asia-Pasifik, diperoleh data bahwa mutasi EGFR terdapat pada 94,6% pasien (delesi ekson 19: 39,2%; mutasi L858R: 55,4%), sementara pada penderita asal Rusia hanya ditemukan 60,0% pasien yang positif termutasi EGFR (delesi ekson 19: 40,0%; mutasi L858R: 20,0%).⁷⁸

Tabel 5.1 Frekuensi mutasi EGFR menurut jenis sampel, wilayah, dan histologi (jaringan/sitologi dan atau populasi plasma yang dapat dievaluasi).

Sampel Jaringan/sitologi		Sampel plasma	
ADC n/N (%)	Non-ADC n/N (%)	ADC n/N (%)	Non-ADC n/N (%)

<i>Overall</i>		952/2249 (42.3)	89/927 (9.6)	397/1814 (21.9)	60/854 (7.0)
Negara					
Asia-Pasifik			74/525		31/445 (7.0)
Rusia		862/1749 (49.3)	(14.1) 15/402 (3.7)	342/1301 (26.3)	29/409 (7.1)
Subtipe mutasi		90/500 (18.0)		55/513 (10.7)	14/31 (45.2)
Hanya deleksi Exon 19	Asia- Pasifik Rusia		29/74 (39.2)		21/29 (72.4)
		420/862 (48.7) 53/90 (58.9)	6/15 (40.0)	173/342	14/31 (45.2)
Hanya L858R	Asia- Pasifik Rusia		41/74 (55.4)	(50.6)	7/29 (24.1)
		366/862 (42.5) 23/90 (25.6)	3/15 (20.0)	38/55 (69.1)	0/31 (0.0)
Hanya insersi Exon 20	Asia- Pasifik Rusia		0/74 (0.0)		1/29 (3.4)
		20/862 (2.3) 0/90 (0.0)	0/15 (0.0)	143/342 (41.8)	0/31 (0.0)
Hanya G719X	Asia- Pasifik Rusia		1/74 (1.4)	17/55 (30.9)	0/29 (0.0)
		10/862 (1.2) 0/90 (0.0)	0/15 (0.0)		1/31 (3.2)
Hanya L861Q	Asia- Pasifik Rusia		1/74 (1.4)	6/342 (1.8)	0/29 (0.0)
		11/862 (1.3) 0/90 (0.0)	2/15 (13.3)	0/55 (0.0)	2/31 (6.5)
Mutasi langka lainnya/mutas i ganda"	Asia- Pasifik Rusia		2/74 (2.7)	5/342 (1.5)	0/29 (0.0)
		35/862 (4.1) 14/90 (15.6)	4/15 (26.7)	0/55 (0.0)	
				4/342 (1.2)	
	Asia- Pasifik Rusia			0/55 (0.0)	
				11/342 (3.2)	

ADC= *adenocarcinoma*; EGFR= *epidermal growth factor receptor*.

*termasuk L858R dan mutasi lainnya atau delesi exon 19 dan mutasi lainnya.

(Sumber: Han, B, 2017)

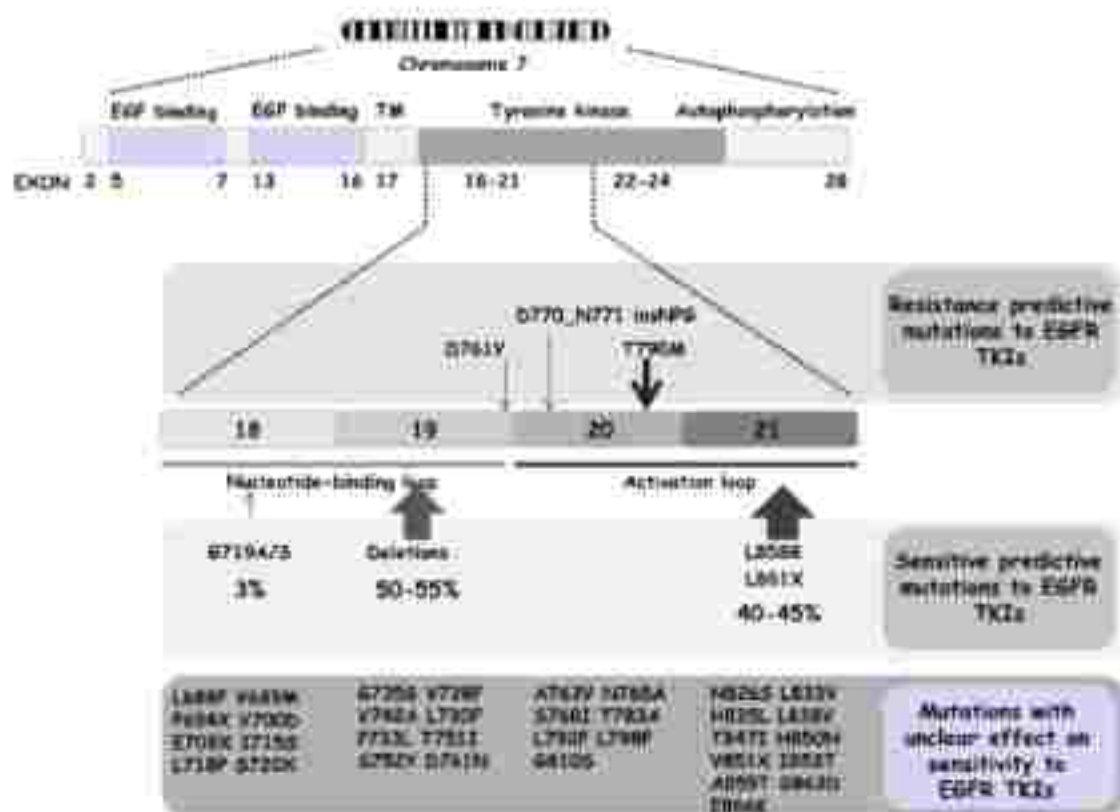
Tabel 5.2 Status mutasi EGFR berdasarkan sub tipe histologis non-adenokarsinoma (populasi jaringan/sitologi yang dapat dievaluasi).

	Sampel Asia-Pasifik		Sampel Rusia	
	Positif mutasi EGFR N = 939 n (%)	Negatif mutasi EGFR N = 1348 n (%)	Positif mutasi EGFR N = 109 n (%)	Negatif mutasi EGFR N = 810 n (%)
Kelompok Non-ADC	74 (7.9)	451 (33.5)	15 (13.8)	387 (47.8)
SCC	40 (4.3)	363 (26.9)	0 (0.0)	336 (41.5)
NSCC, <i>favour</i> SCC	6 (0.6)	19 (2.0)	2 (1.8)	12 (1.5)
SCCA	0 (0.0)	12 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
NSCC, NOS	19 (2.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
NSCC dengan morfologi NE (positif NE <i>markers</i>)	0 (0.0)	50 (3.7)		25 (3.1)
NSCC dengan morfologi NE (negatif NE <i>markers</i>)	0 (0.0)	10 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
NSCC dengan sel squamous dan ADC <i>patterns</i>	8 (0.9)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
NSCLC dengan spinal yang terdiferensiasi buruk dan atau sel carcinoma raksasa	1 (0.1)	7 (0.5)	0 (0.0)	6 (0.7)
		5 (0.4)		6 (0.7)

ADC= *adenocarcinoma*; EGFR= *epidermal growth factor receptor*; NE= *neuroendocrine*; NOS= *not otherwise specified*; NSCC= *non-small-cell carcinoma*; NSCLC= *non-small-cell lung cancer*; SCC= *squamous cell carcinoma*; SCCA= *small-cell carcinoma*.

(Sumber: Han, B, 2017)

Sekitar 90% dari semua mutasi EGFR adalah defesi ekson 19 dan mutasi titik L858R pada ekson 21. Sedangkan mutasi EGFR yang kurang umum terjadi sekitar 10% dari semua mutasi EGFR, seperti insersi pada ekson 20, mutasi titik pada ekson 18, atau mutasi majemuk. Hal ini dapat dilihat pada Gambar 5.5)²



Gambar 5.5

Skema distribusi dan klasifikasi mutasi EGFR (Bronte, G. 2010)

Kasus NSCLC dengan mutan EGFR positif sekarang diklasifikasikan sebagai subtype independen dengan terapi khusus, di mana semua penderita adenokarsinoma harus dites secara rutin untuk mengetahui munculnya mutasi tersebut. Sedangkan tipe SCC (*squamous cell carcinoma*) memiliki tingkat mutasi EGFR yang

sangat rendah dan inhibitor EGFR belum terbukti efektif pada tipe tersebut secara keseluruhan, sehingga tes atau pengujian mutasi tidak disarankan.¹⁰⁻¹⁹

Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (K-RAS/KRAS)

Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (KRAS) merupakan *super-family* gen guanosine triphosphatase. K-RAS sendiri bertanggung jawab untuk mentransduksi sinyal pertumbuhan dari berbagai reseptor tirosin kinase termasuk EGFR.²⁰ Gen tersebut dapat diaktifkan oleh *upstream* tirosin kinase atau dengan mutasi titik pada kodon 12, 13, 14, dan 60/61 dari RAS. Selanjutnya, RAS akan mengaktifkan jalur RAF-MAPK dan PI3K untuk proliferasi, pertumbuhan, dan anti-apoptosis sel.⁹

Pada kasus NSCLC, mutasi K-RAS ditemukan pada 20-30% pasien.²⁰ Mutasi tersebut terjadi pada kodon 12, di mana paling umum berupa: transisi G12C (G → T, 43%), G12V (G → T, 18%) dan G12D (G → A, 11%).²¹⁻²³ Mutasi K-RAS terjadi secara dominan pada pasien yang menderita adenokarsinoma, bukan orang Asia dan perokok aktif.²¹ Studi meta-analisis yang dilakukan oleh Meng dkk pada tahun 2013, menunjukkan bahwa tahap awal adenokarsinoma dengan mutasi K-RAS memiliki hasil keluaran yang lebih buruk, terutama pasien dengan mutasi pada kodon 12 atau transversasi.²⁴ EGFR mutan dan KRAS mungkin memiliki peran pensinyalan yang tumpang tindih dan atau berlebihan dalam etiologi NSCLC.²⁵ Mutan KRAS ditunjukkan dalam beberapa penelitian, berkaitan dengan ukuran tumor yang lebih besar dan

tidak ditemukan perbedaan *median survival* antara tipe liar KRAS (*K-RAS wildtype*) dengan mutan. Tipe adenokarsinoma dengan mutasi KRAS dapat dibagi menjadi dua yaitu, *bronchioalveolar carcinoma* (BAC)/ adenokarsinoma dengan fitur bronchoalveolar dan kelompok non-BAC. Kelompok non-BAC sering disebut sebagai adenokarsinoma dengan mutasi KRAS klasik yang berhubungan dengan riwayat merokok dan memiliki prognosis yang buruk. Sebaliknya, kelompok BAC memiliki prognosis yang lebih baik dan menunjukkan sedikit hubungan dengan paparan merokok.³⁰

Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)

Anaplastic Lymphoma Kinase/ALK merupakan *oncogene* yang berfusi dengan *nucleophosmin* (NPM) pada subset *anaplastic large-cell lymphomas* (ALCLs).²⁷ *Nucleophosmin-anaplastic lymphoma kinase* (NPM-ALK) berasal dari translokasi yang melibatkan kromosom 2p yang mengandung ALK dan kromosom 5q yang mengandung NPM.²⁸ Ketika gen ALK berfusi dengan gen lain, pertumbuhan sel kanker paru akan meningkat dengan cara mengkodekan produksi protein spesifik-tumor yang disebut *anaplastic lymphoma kinase* (ALK), sebuah enzim yang berperan penting dalam proses tumbuh kembang sel kanker. Fusi EML4-ALK diperoleh dari inversi kecil yang beragam dalam lengan pendek kromosom nomor 2, dengan setidaknya 9 varian berbeda yang telah berhasil diidentifikasi sejauh ini.²⁹⁻³¹

Berbagai mekanisme yang menyebabkan pensinyalan ALK pada sel kanker antara lain adalah translokasi, amplifikasi, mutasi, dan ekspresi berlebihan dari gen ALK.³² Fusi EML4-ALK muncul pada 3-7% penderita NSCLC. Mirip dengan mutasi EGFR, frekuensi fusi EML4-ALK meningkat pada penderita tipe adenokarsinoma, dewasa muda, dan mereka yang tidak pernah merokok (<100 batang seumur hidup) atau pernah menjadi perokok (≤ 15 pak-tahun). Sementara translokasi EML4-ALK umumnya ditemukan pada tumor dengan EGFR *wildtype* dan KRAS.³³

B-RAF

B-RAF adalah enzim serine treonine kinase yang menghubungkan mekanisme pensinyalan sel antara RAS GTPases dengan enzim dari keluarga MAPK yang diketahui terlibat dalam pengendalian proliferasi sel. Mutasi B-RAF somatik telah didokumentasikan dengan baik pada melanoma, yaitu sebesar 80% mempengaruhi ekson 15 (Val600Glu). Berbeda dengan melanoma yang hanya ditemukan satu mutasi spesifik (V600E), pada kasus kanker paru terdapat beberapa mutasi berbeda yang bisa terjadi pada B-RAF. Dalam kasus NSCLC, sebanyak 1-3% pasien tipe adenokarsinoma menunjukkan mutasi BRAF yang sebagian besar merupakan mutasi non Val600Glu dengan mutasi domain kinase Leu596Val dan domain aktivasi - mutasi loop G - Gly468Ala.³⁴⁻³⁶ Jumlah pasien yang diteliti sampai saat ini masih sedikit dan tampaknya mutasi B-RAF paling mungkin terjadi pada adenokarsinoma dan pada mantan atau perokok aktif. Di samping

itu, mutasi B-RAF juga tidak ditemukan pada pasien yang mengalami mutasi KRAS atau EGFR.³⁶

ROS1

c-ROS oncogen 1 (ROS1) adalah reseptor tirosin kinase yang bertindak sebagai *driver oncogen* pada 1-2% kasus NSCLC melalui proses translokasi genetik antara ROS1 dengan gen yang lain (paling umum adalah CD74).³⁷ Secara klinis, penampakkannya sangat mirip dengan kanker paru yang positif ALK, di mana mutasi tersebut cenderung terjadi pada pasien yang lebih muda, tidak pernah merokok, dan memiliki diferensiasi adenokarsinoma.³⁸

MET

Gen MET terletak pada kromosom 7q21-q31 dan mengkode reseptor faktor pertumbuhan hepatosit (HGFR), yaitu sebuah molekul reseptor tirosin kinase. Kelainan MET termasuk mutasi *MET exon-14-skipping* (pada 3% tipe adenokarsinoma paru hingga 20% pada kasus NSCLC histologi sarkomatoid yang relatif jarang) dan amplifikasi gen MET (pada 2-4% kasus NSCLC yang tidak diobati dan 5-20% tumor bermutasi EGFR yang telah memperoleh resistansi terhadap inhibitor EGFR).^{39,40} Mutasi *MET exon-14-skipping* dapat mengurangi degradasi protein MET, sehingga menyebabkannya berperilaku sebagai *driver* onkogenik. Amplifikasi MET merupakan mekanisme yang berkontribusi dalam peristiwa resistensi terhadap EGFR-TKI baik ada atau tidaknya

mutasi T790M melalui tahapan yang disebut "saklar kinase (*kinase switch*)".^{41,42}

RET

Gen yang disusun ulang selama proses transfeksi (*RET*), mampu mengkode reseptor tirosin kinase di permukaan sel yang sering berubah-ubah pada kasus kanker tiroid meduler. Penataan ulang berulang antara *RET* dengan berbagai partner fusi (*coiled-coil domain* yang berisi 6 [*CCDC6*], anggota keluarga kinesin 5B [*KIF5B*], koaktivator reseptor nuklir 4 [*NCOA4*]) telah diidentifikasi muncul dalam 1-2% tipe adenokarsinoma, dan terjadi lebih sering pada pasien yang lebih muda dan tidak pernah merokok.^{43,44}

ERBB2 (HER2)

Frekuensi mutasi *HER2* meningkat pada pasien *NSCLC* dengan jenis kelamin wanita, tidak pernah merokok, berasal dari Asia, dan lebih sering ditemukan pada tipe adenokarsinoma dibandingkan subtype *NSCLC* lainnya (sekitar 2%). Mutasi *ERBB2/HER2* melibatkan inframe insersi pada ekson 20 dan urutan asam amino Tyr-Val-Met-Ala pada kodon 776. Insersi inframe pada *HER2* tersebut menyebabkan aktivasi konstitutif reseptor. Selain itu, mutasi *HER2* bersifat eksklusif untuk mutasi *EGFR* atau *KRAS* yang menyimpan tumor.^{45,46}

PIK3CA

Wilayah kromosom 3q (3q25-27) di mana gen *PIK3CA* (3q26) berada, sering mengalami penguatan/amplifikasi pada kasus kanker paru khususnya tipe karsinoma sel skuamosa. Sebagian besar mutasi yang berhasil ditemukan terjadi pada *exon 9* (S541F, E542K, Q546K) dan *exon 20* (M1043L, I047R, H1047L). Status mutasi *PIK3CA* biasanya tidak eksklusif untuk mutasi *EGFR* dan *KRAS*. Selain itu, pada sebagian besar tipe karsinoma sel skuamosa dengan mutasi *PIK3CA*, menunjukkan bahwa peningkatan *PIK3CA* mungkin memainkan peran penting dalam patogenesis karsinoma sel skuamosa paru.⁴⁷

AKT1

Gen *AKT1* mengkode protein kinase B, yaitu suatu serine treonin kinase yang diaktivasi oleh *PI3K- α* dan memediasi pensinyalan *PI3K*. Frekuensi mutasi *AKT1* dilaporkan terjadi sekitar 1% dalam kasus NSCLC dan hanya teridentifikasi pada tipe karsinoma sel skuamosa.⁴⁸

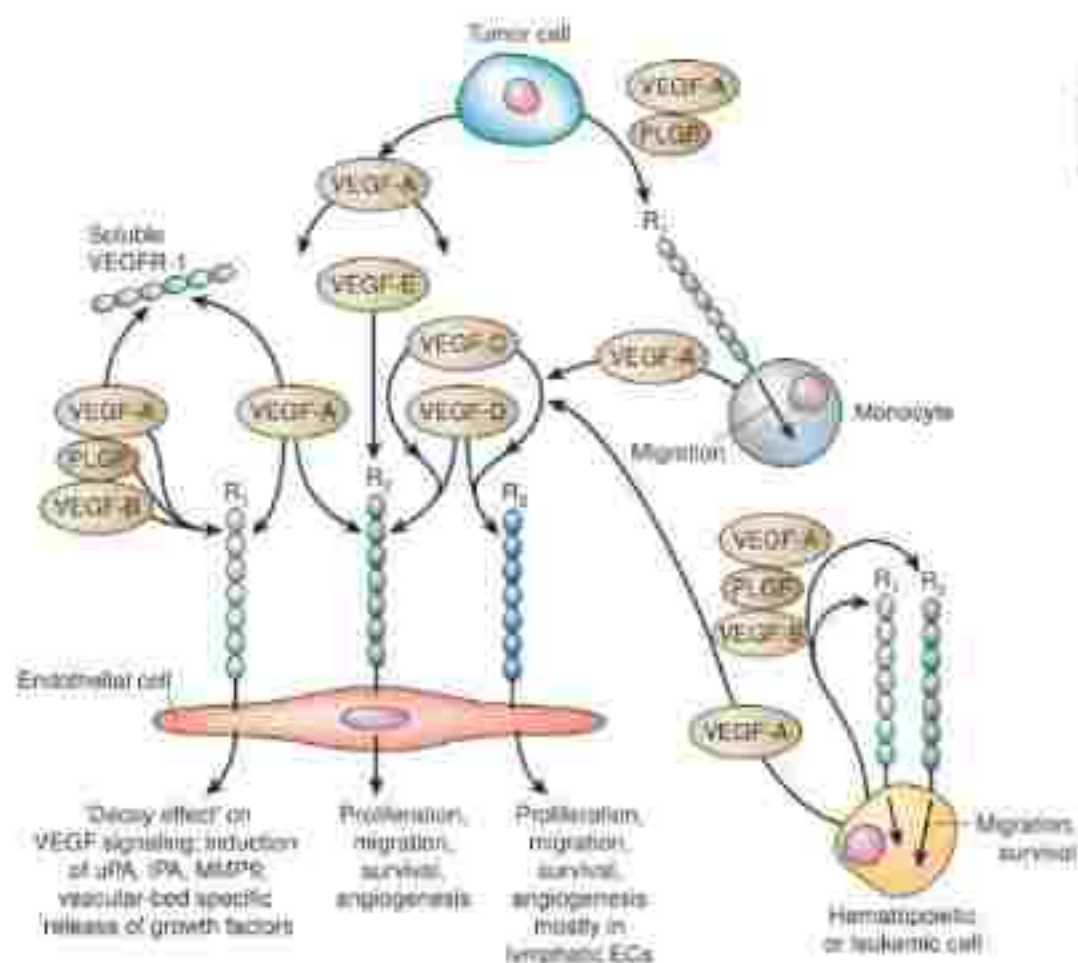
MEK

MAPKK1 (*MEK*) adalah serine treonin kinase yang mengaktifkan *MAPK2* dan *downstream* *MAPK3* dari *B-RAF*. Ada tiga mutasi yang dilaporkan di bagian non-kinase protein yaitu *Glu56Pro*, *Lys57Asn*, dan *Asp67Asn*. Sekitar 1% dari kasus NSCLC telah dilaporkan memiliki mutasi *MEK* yang eksklusif untuk mutasi *EGFR*, *KRAS*, *HER2*, *PIK3CA* dan *BRAF*.⁴⁹

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

Overekspresi faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF) telah ditemukan dalam sebagian besar tumor manusia, termasuk NSCLC, dan dikaitkan dengan peningkatan kemunculan tumor kembali, metastasis, dan kematian. Fenotip angiogenik dianggap sebagai ciri dari proses ganas (*malignant*) di mana mekanisme proangiogenik membanjiri atau menggagalkan regulator negatif dari angiogenesis.⁵⁰ Jalur reseptor VEGF (VEGFR) memainkan peran penting dalam angiogenesis yang bersifat normal maupun patologis. Aktivasi jalur VEGF dapat mengarahkan pada kelangsungan hidup sel endotel, mitogenesis, migrasi, diferensiasi, dan mobilisasi sel progenitor endotel dari sumsum tulang ke sirkulasi perifer.⁵¹ Keluarga gen yang terkait VEGF terdiri dari 6 glikoprotein yakni VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, dan faktor pertumbuhan plasenta (PlGF) -1 dan -2 yang ditunjukkan pada Gambar 5.6.⁵²

Vascular endothelial growth factor/VEGF-A (biasa disebut sebagai VEGF) adalah mitogen spesifik endotel dengan beragam aktivitas angiogenik. Ligan VEGF memediasi efeknya melalui beberapa reseptor tirosin kinase. Semua isoform dari VEGF mengikat VEGFR-1 dan VEGFR-2, sedangkan PlGF-1 dan -2 serta VEGF-B secara khusus mengikat dan mengaktifkan VEGFR-1. Mayoritas efek VEGF dimediasi melalui pengikatan VEGF R-2, yang mengarah pada permeabilitas mikrovaskular, invasi, migrasi, dan kelangsungan hidup.⁵³⁻⁵⁵



Gambar 5.6

Peran reseptor tirosin kinase VEGF dalam berbagai jenis sel

(Ferrara, N, 2003)

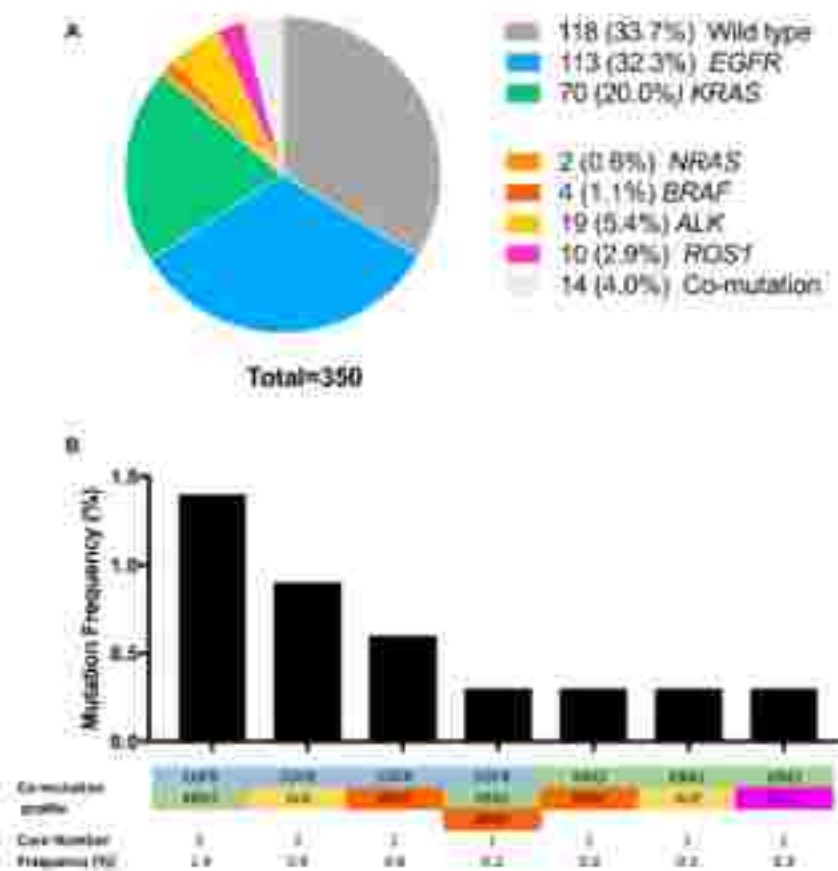
Rasionalisasi Obat pada Jalur Mutasi Tertentu

Kanker paru karsinoma bukan sel kecil atau NSCLC adalah jenis kanker paru yang paling umum ditemui dengan tingkat mutasi somatik yang tinggi.⁵⁶ Adenokarsinoma sebagai jenis kanker paru-paru yang paling umum ditemukan, dikatakan berhubungan dengan adanya mutasi EGFR.⁵⁷ Beberapa bukti mengenai frekuensi mutasi

EGFR pada penderita NSCLC dengan tipe adenokarsinoma di antaranya adalah pada *IGNITE study* yang dilaksanakan tahun 2017 dengan total 3382 partisipan yang berasal dari kawasan Asia-Pasifik dan Rusia. Berdasarkan hasil studi tersebut ditemukan bahwa frekuensi mutasi EGFR yang terjadi pada penderita NSCLC dengan tipe adenokarsinoma di kawasan Asia-Pasifik dan Rusia adalah 49,3% dan 18%, dan untuk tipe non-adenokarsinoma, masing-masing adalah 14,1% dan 3,7%. Sedangkan pada penderita NSCLC dengan tipe sel skuamosa karsinoma (SCC), diketahui memiliki frekuensi mutasi EGFR sebesar 9,9% di kawasan Asia-Pasifik dan 3,7% di kawasan Rusia.⁷⁸ Bukti lainnya dapat dilihat dari hasil studi gabungan yang dilakukan oleh Dang, Anh-Thu dkk. pada tahun 2020.⁵⁸ Studi gabungan ini meneliti 350 pasien yang terdiagnosis NSCLC berdasarkan histologi klinis dari 4 rumah sakit di Vietnam, dengan persentase laki-laki lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan (60,6% versus 37,4%, $p < 0,05$) dan usia rata-rata 61 tahun, berkisar antara 24 hingga 89 tahun. Di antara pasien tersebut, adenokarsinoma merupakan sub tipe NSCLC yang paling umum ditemui (241 kasus, 68,9%) sedangkan karsinoma skuamosa dikonfirmasi hanya dimiliki oleh 25 pasien (7,1%). Di antara 350 pasien tersebut, sebanyak 232 kasus (66,3%) ditemukan membawa setidaknya satu perubahan genetik yang relevan secara klinis dengan *driver mutation*, sementara sisanya 118 kasus (33,7%) bersifat negatif untuk hal tersebut. Pada Gambar 5.7 A, *driver gene* yang paling sering bermutasi adalah EGFR (32,3%) dan KRAS (20%), diikuti oleh ALK (5,4%), ROS1 (2,9%), BRAF (1,1%) dan

NRAS (0,6%). Meskipun mutasi pada *driver gene* seperti EGFR, KRAS dan ALK dilaporkan paling sering muncul pada sebagian besar pasien NSCLC, mereka juga berhasil mendeteksi 14 kasus (4%) yang membawa mutasi dengan lebih dari satu *driver gene* seperti yang ditunjukkan pada Gambar 5.7 B.⁵⁸

Untuk menempatkan profil mutasi yang ditemukan pada populasi Vietnam tersebut ke dalam konteks global, Wang dkk dalam studinya telah membandingkan prevalensi mutasi pada pasien NSCLC Vietnam dengan yang ditemukan pada dua populasi lain termasuk kelompok MSK-IMPACT Kaukasia yang dibentuk oleh Pusat Kanker Memorial Sloan Kettering (MSK) dan Asia Timur (China) yang dapat dilihat pada Gambar 5.8.⁵⁹



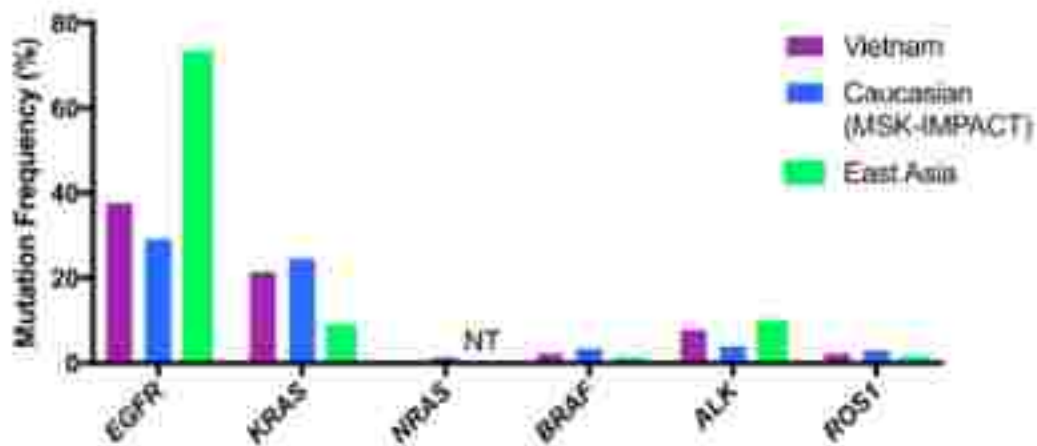
Gambar 5.7

Komposisi mutasi pada enam *driver gene* utama pada 350 pasien NSCLC Vietnam.

(A) Prevalensi mutasi pada 6 *driver gene* utama ditentukan oleh urutan penangkapan yang ditargetkan. Kasus dengan mutasi yang terjadi pada lebih dari satu *driver gene* dihitung sebagai "mutasi bersama"

(B) Frekuensi mutasi dalam kasus yang memiliki mutasi bersama

(Sumber: Gainor, 2013)



Gambar 5.8

Perbandingan frekuensi mutasi *driver gene* antara studi kasus NSCLC Vietnam dengan studi pada Kaukasia dan Asia Timur.

(Sumber: Wang, 2015)

Selain mutasi EGFR, VEGF (*vascular endothelial growth factor*) juga banyak ditemukan dalam kasus NSCLC. Oleh karena

itu, dua macam terapi paru yang perlu diperdalam lebih lanjut guna mengatasi permasalahan yang timbul akibat kedua faktor tersebut adalah EGFR-TKI dan anti-VEGF.

Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKI) Generasi Pertama

EGFR tirosin kinase inhibitor (TKI) adalah salah satu penemuan penting dalam pengobatan kanker paru. *Progression free-survival (PFS)* yang lebih lama, kualitas hidup yang lebih baik, dan efek samping obat yang lebih ringan terlihat pada pasien yang diberi EGFR-TKI generasi pertama dibandingkan dengan pasien yang menerima kemoterapi standar. Sebagian besar pasien dengan mutasi EGFR merespon dengan baik terhadap EGFR-TKI, namun beberapa pasien tidak menunjukkan respon yang diharapkan.⁶⁰ Sebuah penelitian yang dilaksanakan oleh O'Kane di tahun 2017 menemukan bahwa secara *in vitro*, sensitivitas *uncommon mutation* jauh lebih rendah dibandingkan dengan *common mutation*, dan *median PFS* pasien dengan *uncommon mutation* lebih pendek dibandingkan dengan pasien dengan *common mutation* ketika diberikan EGFR-TKI generasi pertama.⁶¹

Gefitinib dan erlotinib adalah dua obat yang disetujui untuk pengobatan NSCLC stadium lanjut dengan mutasi EGFR. Kedua obat tersebut adalah TKI yang menargetkan pada *domain intraseluler EGFR* melalui pengikatan reversibel kompetitif, dan selanjutnya memblokir jalur *transduksi downstream sinyal* yang berperan dalam mengatur proliferasi dan apoptosis sel.^{62,63}

Salah satu penelitian mengenai respon terapi pasien dengan *uncommon mutation* EGFR setelah pemberian EGFR-TKI generasi pertama dibandingkan dengan pasien yang memiliki *common mutation* di Indonesia, telah dilaksanakan oleh Wulandari, L dkk. pada tahun 2019.⁶⁴ Partisipan yang digunakan dalam studi tersebut merupakan pasien kanker paru yang dirawat di rumah sakit tersier, stadium III dan IV NSCLC, memiliki mutasi EGFR, serta setidaknya memiliki satu lesi terukur (>10 mm pada *CT scan*). Studi retrospektif yang berlangsung mulai Januari 2016 hingga Mei 2019 tersebut membagi partisipan menjadi 2 kelompok yakni kelompok *common mutation* yang terdiri dari pasien dengan delesi pada ekson 19 atau ekson 21 L858R dan kelompok *uncommon mutation* yang terdiri dari pasien dengan delesi pada ekson 18 G719X, ekson 18 delE790, atau ekson 21 L861Q.

Prosedur penelitian tersebut adalah melalui pengumpulan data dari rekam medis pasien yang menerima EGFR-TKI generasi pertama sebagai terapi lini pertama. EGFR-TKI generasi pertama yang tersedia untuk digunakan di Indonesia adalah gefitinib 250 mg (Astra Zeneca Ltd, Surabaya, Indonesia) dan erlotinib 150 mg (Astellas Pharma Inc., Jakarta, Indonesia). Gefitinib atau erlotinib diberikan secara oral, sekali sehari. Informasi yang diambil dari rekam medis tersebut adalah *health-related quality of life* (HRQOL), berat badan, *performance status* (PS), dan Kriteria Evaluasi Respon pada Tumor Padat/*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) dari *CT scan* dada. Sebagian besar pasien pada kedua kelompok memiliki skor HRQOL dan berat

badan yang konstan setelah menerima terapi EGFR-TKI. Hasil *CT scan* menunjukkan bahwa RECIST dari sebagian besar pasien dalam kelompok *uncommon mutation* memiliki kecenderungan menjadi penyakit yang progresif (47,4%), sedangkan *partial response* (PR) terlihat pada sebagian besar pasien dalam kelompok *common mutation* (42,2%; $p= 0,007$) seperti yang dapat dilihat pada Tabel 5.3. Rata-rata PFS dan OS dari pasien ditunjukkan pada Tabel 5.4. Kelompok *common mutation* memiliki rata-rata PFS lebih lama dibandingkan pada kelompok *uncommon mutation* (7 bulan *versus* 4 bulan). Selain itu rata-rata OS yang diperoleh dari pasien dengan *uncommon mutation* dibandingkan pasien dengan *common mutation* adalah 4 bulan *versus* 10 bulan.⁶⁴

Berdasarkan studi tersebut diperoleh kesimpulan bahwa jika dilihat dari skor EQ-5D, PS dan bobot badan dari kedua kelompok partisipan, penderita NSCLC stadium lanjut dengan *common mutation* EGFR dan *uncommon mutation* menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan pada nilai HRQOL setelah menerima terapi TKI generasi pertama. Namun, tingkat respons dan kelangsungan hidup dari kelompok penderita NSCLC dengan *common mutation* secara signifikan lebih baik dibandingkan dengan kelompok lainnya. Hal tersebut ditunjukkan pada Tabel 5.5.⁶⁴

Tabel 5.3 Perbandingan RECIST, EuroQol EQ-5D, Berat Badan, dan PS Pada Kelompok *uncommon mutation* dan *common mutation*

Variabel	<i>uncommon mutation</i> (n=19)	<i>common mutation</i> (n=102)	p
EuroQol EQ-5D (%)			
Menurun	5 (26.3)	23 (22.5)	0.956
Konstan	9 (47.4)	57 (55.9)	
Meningkat	5 (26.3)	22 (21.6)	
PS (%)			
Memburuk	2 (10.5)	10 (9.8)	0.367
Konstan	14 (73.7)	64 (62.7)	
Meningkat	3 (15.8)	28 (27.5)	
Berat badan (%)			
Menurun	7 (36.8)	32 (31.4)	0.165
Konstan	8 (42.1)	25 (24.5)	
Meningkat	4 (21.1)	45 (44.1)	
RECIST (%)			
<i>Progressive disease</i>	9 (47.4)	26 (25.5)	0.007*
<i>Stable disease</i>	8 (42.1)	32 (31.4)	
<i>Partial response</i>	2 (10.5)	43 (42.2)	
<i>Complete response</i>	0 (0.0)	1 (1.0)	

PS=*performance status*; RECIST=*response evaluation criteria in solid tumors*; *significant $p < 0.05$

(Sumber: Wulandari, L., 2021)

Tabel 5.4 Perbandingan Usia, PFS, dan OS di Kelompok *uncommon mutation* dan *common mutation*

Variabel	<i>uncommon mutation</i>	<i>common mutation</i>	p
Usia	56.0 (39.0-73.0)	55.5 (22.0-85.0)	0.392
PFS	4.0 (2.0-6.0)	7.0 (2.0-21.0)	0.001*
OS	4.00 ± 1.71	10.00 ± 6.94	0.000*

PFS=*progression-free survival*; OS=*overall survival*; **significant*

$p < 0.05$

(Sumber: Wulandari, L, 2021)

Tabel 5.5 Perbandingan PFS dan OS Pada Setiap Mutasi EGFR

Variabel	N	<i>Median (range)</i>	p
PFS			
Exon 21 L861Q	5	4.0 (3.0-5.0)	0.029*
Exon 18 G719X	4	4.0 (3.0-6.0)	
Exon 18 delE709	2	3.0 (2.0-4.0)	
Exon 19 <i>deletion</i>	53	6.0 (2.0-21.0)	
Exon 21 L858R	29	8.0 (2.0-16.0)	
OS			

Exon 21 L861Q	10	4.00 ± 1.76	0.000**
Exon 18 G719X	7	4.00 ± 1.98	
Exon 18 delE709	2	4.50 ± 0.70	
Exon 19 deletion	47	11.00 ± 7.73	
Exon 21 L858R	26	9.50 ± 5.13	

PFS=*progression-free survival*; OS=*overall survival*; **significant p*<0.05; ***significant p*<0.001.

(Sumber: Wulandari, L., 2021)

Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKI) Generasi Kedua

Efisiensi klinis dari EGFR TKI jika dibandingkan dengan kemoterapi adalah sangat signifikan dan bersifat kurang toksik. Namun, cukup banyak pasien yang menjadi resisten terhadap pemberian TKI, sehingga berakibat timbulnya penyakit yang progresif (*progressive disease*). Dari sekitar 60% kasus yang tercatat, hal tersebut umumnya disebabkan oleh mutasi missense pada T790M.⁶⁵ Munculnya resistensi melalui mutasi tersebut yang memicu dikembangkannya TKI generasi kedua. TKI ini bekerja dengan cara menghambat pan-ErbB yang bersifat tidak dapat diubah (*irreversible*) dan telah menunjukkan aktivitas baik dalam mutasi T790M yang diujicobakan pada model hewan. Tiga macam TKI utama dari generasi kedua adalah afatinib, dacomitinib dan neratinib.^{66,67}

Afatinib mengikat secara *irreversible* pada EGFR, HER2, HER4 dan reseptor EGFR yang membawa mutasi T790M.⁶⁸ Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Sequist, L dkk. pada tahun 2013 menunjukkan bahwa afatinib terbukti lebih unggul dari kemoterapi pada kasus NSCLC mutan EGFR dengan *progression-free survival* (PFS) 11,1 bulan *versus* 6,9 bulan pada kelompok kemoterapi standar (HR 0,58).⁶⁹ Jenis ini juga dapat ditoleransi dengan cukup baik, di mana efek samping utamanya adalah diare dan ruam.

Dacomitinib mampu mengikat EGFR, HER2 dan HER4 secara permanen. Jenis ini telah diujicobakan melawan penggunaan erlotinib, namun gagal menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup dan justru menimbulkan efek toksisitas yang lebih besar.⁷⁰ Neratinib yang berfungsi sebagai penghambat EGFR, HER2 dan HER4, juga telah diujicobakan tetapi gagal menunjukkan hasil yang diharapkan dan memunculkan toksisitas yang signifikan (khususnya diare), serta masih memerlukan beberapa penyesuaian dosis.⁷¹ Peran EGFR TKI generasi kedua saat ini terbatas dalam pengaturan resistensi dari terapi yang digunakan, tetapi mungkin dapat menawarkan hasil yang lebih baik dibandingkan terapi generasi pertama, meskipun toksisitas yang timbul bersifat lebih menonjol.

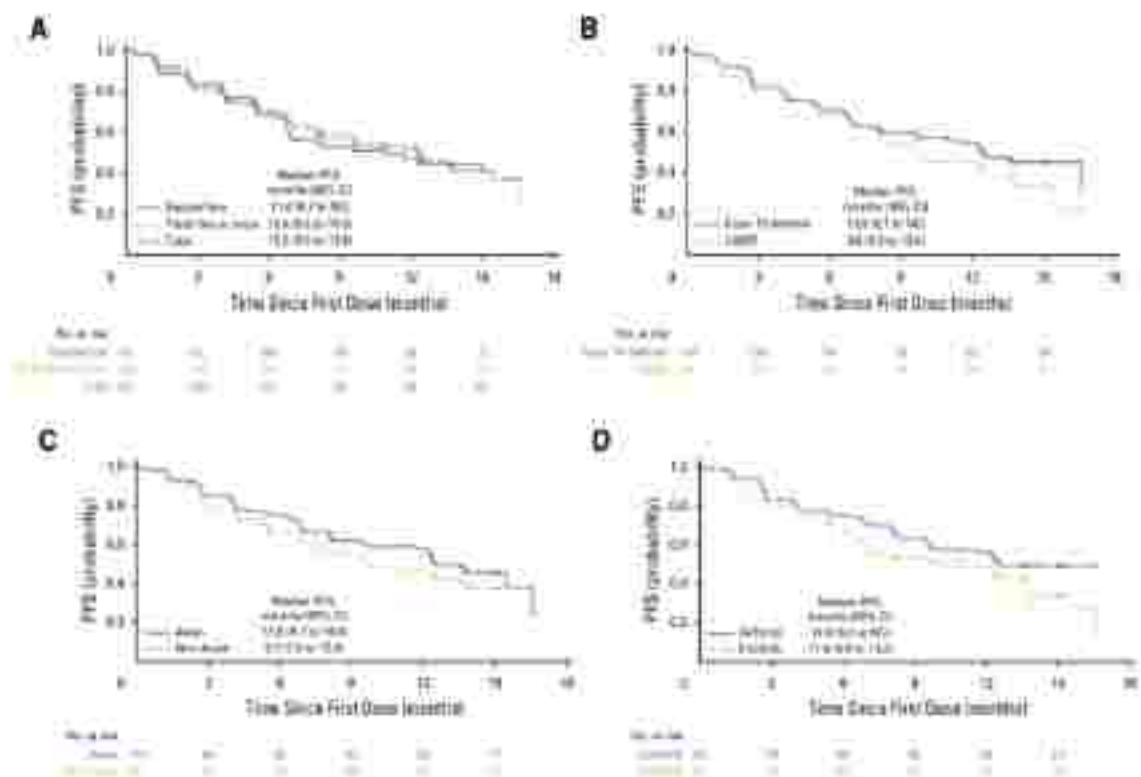
Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKI) Generasi Ketiga

Pada tahun 2009, *IPASS study* menetapkan keunggulan penggunaan gefitinib dibandingkan dengan kemoterapi standar untuk pasien NSCLC metastatik dengan mutasi EGFR.⁷⁹ Beberapa studi lini pertama fase III pada EGFR TKI generasi pertama (gefitinib, erlotinib) dan kedua (afatinib, dacomitinib) menunjukkan bahwa tingkat respon obyektif dan *progression free survival* (PFS) pada pasien mutasi EGFR positif masing-masing menjadi 60-70% dan 9 sampai 15 bulan.^{79,81} Meskipun menghasilkan tingkat respons awal yang tinggi, pasien yang memperoleh terapi EGFR TKI pasti akan menjadi resisten terhadap pengobatan. Mekanisme yang paling umum dari munculnya resistensi tersebut adalah mutasi T790 M yang menyebabkan 50-60% dari resistensi sekunder terhadap terapi EGFR TKI primer.⁸² Hal ini juga yang mendasari pengembangan dari EGFR TKI generasi ketiga. Satu-satunya TKI generasi ketiga yang disetujui adalah osimertinib. Osimertinib adalah agen EGFR-TKI dengan ikatan yang *reversible*, diberikan secara oral, dan selektif untuk mutasi resistansi EGFRm dan T790M.⁸³ Pengaruh dosis, keamanan, hingga keefektifan osimertinib sebagai pengobatan lini kedua setelah mendapatkan terapi dengan agen EGFR-TKI (dengan atau tanpa rejimen antikanker tambahan) telah diteliti dalam studi AURA. Studi AURA adalah sebuah studi fase I/II yang bersifat *open-label* dan multisenter terhadap osimertinib pada penderita stadium lanjut NSCLC tipe adenokarsinoma yang positif

mengalami mutasi EGFR dan mengalami perkembangan penyakit.⁸⁴ Komponen fase I dari studi osimertinib AURA (NCT01802632) menunjukkan aktivitas klinis di seluruh pemberian dosis oral 20-240 mg/hari. Hasil studi fase I menunjukkan bahwa *objective response rate* (ORR) dari pasien NSCLC yang positif T790M lebih tinggi dibandingkan dengan pasien yang tidak terdeteksi T790M (61% versus 21%).⁸⁵

James Chih dkk melaksanakan studi AURA fase II tentang osimertinib sejak 14 Mei 2014 hingga 1 November 2015, dengan *men-screening* 401 pasien yang berusia minimal 18 tahun dan diagnosis NSCLC positif mutasi EGFR yang dikonfirmasi baik secara histologis maupun sitologis dari 46 pusat studi di Jepang, Amerika Serikat, Korea Selatan, Australia, Prancis, Jerman, Spanyol, Italia, Taiwan, dan Inggris. Dosis optimal yang dipilih untuk evaluasi fase II selanjutnya adalah 80 mg sekali sehari.⁸⁶ Pemberian tersebut terbukti menghasilkan ORR dan DCR yang tinggi dengan DoR dan PFS yang signifikan pada pasien yang positif termutasi EGFR dan bersifat resisten terhadap EGFR-TKI dengan tumor yang mengandung T790M. Dari 201 pasien (n= 198) yang layak mendapatkan *treatment*, diperoleh nilai ORR sebesar 62% (95% CI, 54% hingga 68%), dan tingkat pengendalian penyakit (*disease control rate/ DCR*) sebesar 90% (95% CI, 85 hingga 94). Median PFS adalah 12,3 bulan (95% CI, 9,5 hingga 13,8). Efek samping yang paling umum terjadi adalah diare (43%; *grade* ≥ 3 , <1%) dan ruam (40%; *grade* ≥ 3 , <1%), sedangkan penyakit paru interstitial dilaporkan terjadi pada 8 pasien (4%;

grade 1, n = 2; grade 3, n = 3; grade 5, n = 3). Hasil studi tersebut ditunjukkan pada Gambar 5.9 dan Tabel 5.6.⁸⁴



Gambar 5.9

Progression-free survival (PFS) ditinjau dari: (A) jalur terapi, (B) adanya mutasi EGFR yang peka terhadap TKI sebelum dimulainya studi, (C) etnis (Asia dan non-Asia), dan (D) pemberian terapi EGFR-TKI sebelumnya

(gefitinib, erlotinib). Tanda centang menunjukkan pengamatan yang disensor. NC= tidak dapat dihitung (*non countable*). (Sumber:

Chih, James, 2017).

Tabel 5.6 Efek samping yang paling umum terjadi

Macam efek samping*	Grade, No. (%)			
	1	2	≥ 3	total
Diare	74 (37)	11 (5)	1 (< 1)	86 (43)
Ruam	67 (33)	12 (6)	1 (< 1)	80 (40)
<i>Paronychia</i>	46 (23)	17 (8)	0	63 (31)
Kulit kering	56 (28)	6 (3)	0	62 (31)
Stomatitis	21 (10)	6 (3)	0	27 (13)
Pruritus	21 (10)	6 (3)	0	27 (13)
Jumlah	23 (11)	0	2 (1)	25 (12)
platelet menurun	18 (9)	3 (1)	1 (< 1)	22 (11)
Mual	16 (8)	3 (1)	1 (< 1)	20 (10)
Nafsu makan menurun				

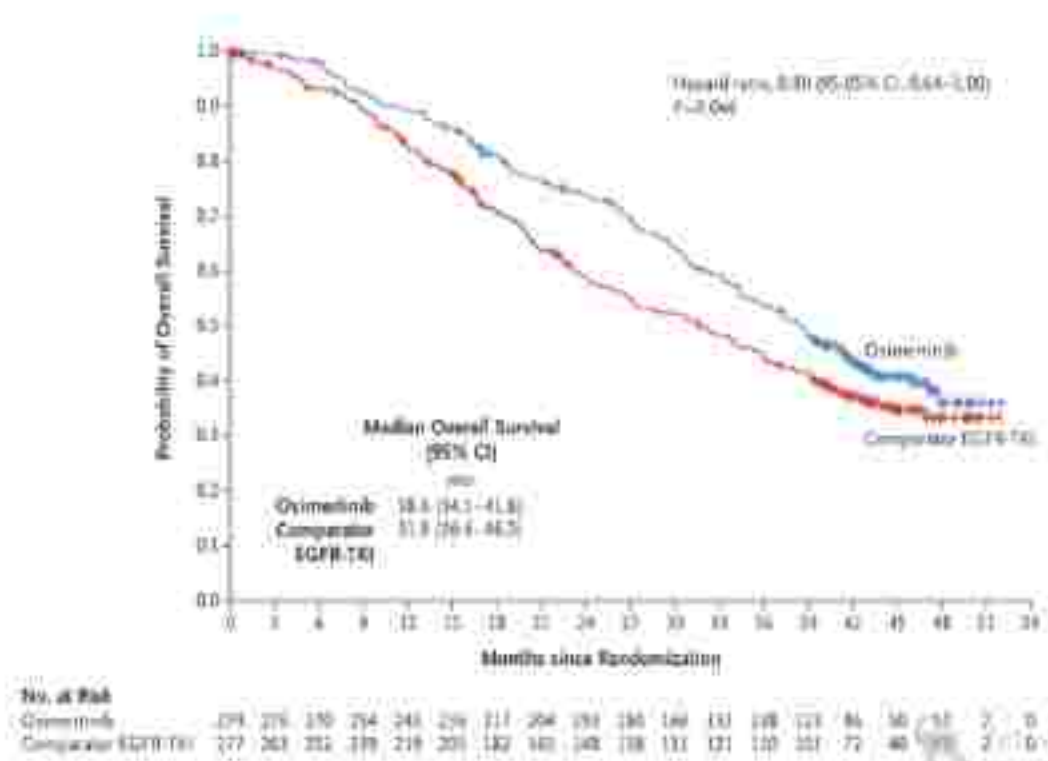
*terjadi pada $\geq 10\%$ pasien secara keseluruhan (sebagaimana dinilai oleh peneliti; N = 201).
(Sumber: Chih, James, 2017).

Selain studi AURA, osimertinib juga telah dievaluasi dalam studi FLAURA. FLAURA adalah studi fase III yang bersifat acak dan *double-blind*, di mana bertujuan untuk menilai keefektifan dan keamanan osimertinib dibandingkan dengan standar terapi EGFR-TKI (gefitinib atau erlotinib) sebagai pengobatan lini pertama dari pasien stadium lanjut NSCLC (n = 556) dengan mutasi EGFR (delesi ekson 19 atau L858R).¹⁶ Salah satunya adalah penelitian

yang dilakukan oleh Ramalingam, S.S pada tahun 2017.⁸⁷ Dalam uji coba tersebut, peneliti secara acak memberikan *treatment* kepada 556 pasien NSCLC stadium lanjut dengan mutasi EGFR (delesi ekson 19 atau alel L858R) yang sebelumnya tidak diobati, dalam rasio 1:1 untuk menerima osimertinib (80 mg sekali sehari) atau salah satu dari dua EGFR-TKI lainnya (gefitinib dengan dosis 250 mg sekali sehari atau erlotinib dengan dosis 150 mg sekali sehari, dengan pasien yang menerima gabungan dari kedua obat tersebut sebagai satu kelompok pembanding).

Berdasarkan studi yang dilaksanakan dari Bulan Desember 2014 hingga Maret 2016 tersebut, semua pasien memiliki kesempatan untuk menjalani tindak lanjut selama 39 bulan; di mana durasi rata-rata tindak lanjut untuk *overall survival* adalah 35,8 bulan pada kelompok osimertinib dan 27 bulan pada kelompok pembanding. Sedangkan median *overall survival* pada kelompok osimertinib adalah 38,6 bulan (95% *confidence interval* [CI], 34,5 hingga 41,8) dan 31,8 bulan (95% CI, 26,6 hingga 36,0) pada kelompok pembanding (rasio bahaya yang berakibat kematian (*hazard ratio*), 0,80; CI 95,05%, 0,64 hingga 1,00; $P = 0,046$) seperti yang ditunjukkan pada Gambar 5.10. *Survival rate* dan jumlah pasien yang terus menerima obat percobaan lini pertama tersebut, secara konsisten lebih tinggi pada kelompok osimertinib dibandingkan pada kelompok pembanding, utamanya pada bulan ke-12, 24, dan 36 yang dapat dilihat pada Tabel 5.7. Efek samping *grade* 3 atau lebih tinggi dilaporkan terjadi pada 42% pasien dari kelompok osimertinib dan 47% dari kelompok pembanding.

Dengan kesempatan untuk melakukan *follow up* minimal 39 bulan pada kedua kelompok tersebut, rata-rata *overall survival* pada kelompok osimertinib lebih lama 6,8 bulan dibandingkan dengan kelompok pembanding (dengan risiko 20% lebih rendah dari kematian).⁸⁷



Gambar 5.10

Overall survival (Sumber: Ramalingam, S.S, 2019)

Tabel 5.7 *Overall survival* dan kelanjutan dari obat uji coba lini pertama.

Variabel	Osimertinib (N = 279)	EGFR-TKI pembanding (N = 277)
<i>Overall survival</i> — % (95% CI)		
Pada bulan ke-12	89 (85–92)	83 (77–87)
Pada bulan ke-24	74 (69–79)	59 (53–65)
Pada bulan ke-36	54 (48–60)	44 (38–50)
Pasien yang terus menerima obat percobaan lini pertama — no. (%)		
Pada bulan ke-12	194 (70)	131 (47)
Pada bulan ke-24	118 (42)	45 (16)
Pada bulan ke-36	78 (28)	26 (9)

* = Dalam kelompok pembanding, pasien menerima satu dari dua inhibitor EGFR-TKI: gefitinib atau erlotinib.

(Sumber: Ramalingam, S.S, 2019)

Di antara pasien dengan NSCLC yang mengalami mutasi EGFR, metastasis sistem saraf pusat terdeteksi pada sekitar 25% pasien pada saat diagnosis dan berkembang pada sekitar 50% dari semua pasien dalam waktu 3 tahun setelah diagnosis.⁸⁸

Progression-free survival (PFS) di antara pasien dengan metastasis sistem saraf pusat pada bulan ke-18 adalah sebesar 58% (95% CI, 40 hingga 72) pada kelompok osimertinib dan 40% (95% CI, 25

sampai 55) pada kelompok pembandingan (*hazard ratio* untuk perkembangan penyakit atau kematian, 0,48; 95% CI, 0,26 hingga 0,86).⁸⁸ Jadi, dapat dinyatakan bahwa pengobatan lini pertama dengan osimertinib bila dikaitkan dengan *overall survival*, memiliki nilai yang secara signifikan lebih lama daripada terapi standar EGFR-TKI pada pasien dengan mutasi EGFR-NSCLC tipe adenokarsinoma.

Anti-VEGF

Selain mutasi EGFR, *vascular endothelial growth factor* (VEGF) juga banyak ditemukan dalam kasus NSCLC. Keluarga VEGF adalah salah satu keluarga molekul angiogenik yang paling banyak dipelajari. *Vascular endothelial growth factor* (VEGF), yang mengacu pada VEGF-A kerap diekspresikan secara berlebihan pada banyak kasus kanker termasuk kanker paru. Penghambatan VEGF dan reseptornya telah terbukti mengurangi vaskularisasi tumor, meningkatkan apoptosis, dan meningkatkan penetrasi intratumor dari kemoterapi sitotoksik melalui mekanisme normalisasi sementara terhadap pembuluh darah tumor dan penurunan tekanan tumor interstisial yang meningkat.⁷³ Terapi anti-VEGF merupakan komponen penting dalam pengobatan pasien NSCLC dengan permasalahan tersebut, di antaranya dengan menggunakan bevacizumab, ramucirumab, dan agen molekul kecil lainnya (nintedanib dan sebagainya). Secara garis besar, mekanisme terapi anti-VEGF dalam menghambat proses angiogenesis adalah dengan mengikat VEGF yang bersirkulasi

secara ekstraseluler (antibodi monoklonal, VEGF Trap) atau melalui penargetan intraseluler reseptor VEGF (penghambat tirosin kinase).⁷³

Bevacizumab adalah antibodi monoklonal IgG1 yang menargetkan VEGF-A. Salah satu penelitian yang menguji agen tersebut adalah studi yang dilakukan oleh Sandler, dkk pada tahun 2006, di mana mereka membandingkan pengaruh penggunaan paclitaxel/carboplatin ditambah bevacizumab (15 mg/kg) dengan hanya paclitaxel/carboplatin saja pada penderita NSCLC stadium lanjut.⁷⁴ Penambahan bevacizumab pada studi tersebut menyebabkan RR yang secara signifikan lebih baik (35 versus 15%; $p < 0.001$), *progression-free survival* (6,2 versus 4,5 bulan, *hazard ratio* (HR) 0,66, 95% interval kepercayaan/*confidence interval* (CI) 0,57–0,77), dan *overall survival* (12,3 versus 10,3 bulan, HR 0,79, 95% CI 0,67–0,92). Sedangkan level hipertensi \geq kelas 3 serta angka kejadian proteinuria dan perdarahan, meningkat dari <1% menjadi 4–7% pada pasien dengan tambahan bevacizumab. Di samping itu, 14 dari 16 kasus kematian terkait pengobatan terjadi pada kelompok yang diberi tambahan bevacizumab.⁷⁴ Reek, M dkk. pada tahun 2010 juga melakukan studi serupa, di mana pasien dengan tipe karsinoma non-skuamosa secara acak menerima hingga 6 siklus cisplatin/gemcitabine ditambah 7,5 atau 15 mg/kg bevacizumab atau plasebo.⁷⁵ Nilai RR dan PFS meningkat secara bertahap dan signifikan dengan penambahan bevacizumab. Median PFS pada kelompok bevacizumab dosis rendah versus kelompok plasebo adalah 6,7

versus 6,1 bulan ((HR 0,75, 95% CI 0,64–0,87), sedangkan pada kelompok bevacizumab dosis tinggi *versus* kelompok plasebo adalah 6,5 *versus* 6,1 bulan (HR 0,85, 95% CI 0,73–1,00 masing-masing untuk 7,5 dan 15 mg/kg kelompok). Namun, OS tidak meningkat secara signifikan setelah penambahan kedua dosis bevacizumab.⁷⁴ Berdasarkan pada dua studi meta-analisis tersebut, dapat diketahui bahwa terdapat peningkatan OS untuk pasien yang diobati dengan bevacizumab. Namun, penambahan bevacizumab menyebabkan peningkatan toksisitas, terutama neutropenia, trombosis, hipertensi, proteinuria, dan kejadian hemoragik.⁷⁵

Ramucirumab adalah antibodi monoklonal IgG1 yang menargetkan reseptor VEGF 2 (VEGFR2). Bila dibandingkan dengan bevacizumab yang mengikat VEGF-A, ramucirumab juga memblokir aktivasi VEGFR2 oleh ligan selain VEGF-A (yaitu, VEGF-C dan VEGF -D). Timbulnya peningkatan regulasi faktor pro-angiogenik selain VEGF-A, dianggap sebagai salah satu dari banyak mekanisme resistensi terhadap bevacizumab.^{75,36} Berdasarkan data dari studi yang dilakukan oleh Garen dkk. pada tahun 2014, ramucirumab disetujui oleh FDA dan EMA dalam kombinasi dengan docetaxel untuk terapi kepada pasien NSCLC metastasis dengan penyakit yang terus berkembang setelah diberikan kemoterapi berbasis platinum. Dalam penelitian ini, pasien secara acak mendapatkan ramucirumab (10 mg/kg) dengan docetaxel atau hanya docetaxel saja. Hasil studi menunjukkan terjadi peningkatan OS secara signifikan (10,5 *versus* 9,1 bulan, HR 0,86, 95% CI 0,75-0,98) dan PFS yang jauh lebih lama (4,5

versus 3,0 bulan, HR 0,76, 95% CI 0,68-0,86) untuk pengobatan kombinasi dengan ramucirumab.⁷⁷ Banyak penelitian yang masih berada dalam tahap pengembangan. Oleh karena itu, diperlukan pemahaman lebih lanjut baik mengenai mekanisme EGFR-TKI, anti-VEGF, maupun resistensi yang bisa muncul dari penggunaan pengobatan tersebut sehingga selanjutnya dapat ditemukan terobosan kombinasi baru yang akan meningkatkan keefektifan dari terapi kanker paru.

BAB 6
KONSEP PERSONALIZED MEDICINE
SEBAGAI TEROBOSAN TERAPI KANKER PARU

Pendahuluan

Terapi NSCLC merupakan sebuah tantangan yang kian berkembang pesat dalam dunia pengobatan modern. Dahulu, penyakit ini dianggap sebagai penyakit homogen dan diperlakukan dengan cara yang sama pada semua pasien, dengan hanya memperhitungkan faktor-faktor seperti usia dan *performance status* (PS) saja yang berfungsi sebagai penanda seberapa baik pasien dapat merespons pengobatan. Pembedahan adalah standar perawatan untuk pasien NSCLC stadium I-IIIa, di mana menghasilkan *survival rate* mulai dari 23% pada stadium IIIa, 33% pada stadium IIb, dan 89% pada stadium Ia.¹ Kemoterapi adjuvan setelah reseksi bedah pada NSCLC lokal mampu meningkatkan *5-years survival* sebesar 5% dan direkomendasikan pada semua kasus yang direseksi kecuali stadium Ia.² Sedangkan pada kasus NSCLC stadium IIb umumnya diobati dengan kombinasi radioterapi toraks dan kemoterapi berbasis platinum.³ Sementara untuk semua pasien NSCLC stadium IV, dirawat secara eksklusif dengan kemoterapi tanpa pemilihan pasien berdasarkan histologi maupun *biomarker* lainnya. Kemoterapi sitotoksik sistemik adalah terapi standar untuk penyakit stadium lanjut namun *long-term survival rate* pasien ini secara konsisten kurang dari 2%.¹⁰ Kurangnya terapi yang efektif untuk penyakit yang sangat heterogen ini adalah salah

satu alasan utama hasil pengobatan yang buruk. Penerapan kemoterapi *doublet* berbasis platinum hanya mampu meningkatkan *overall survival* selama beberapa bulan, sementara level toksisitas terus-menerus bertambah.¹⁴ Terapi target molekuler memang menjanjikan efektifitas yang lebih tinggi dan toksisitas yang lebih sedikit, akan tetapi ketika obat diberikan secara sembarangan kepada populasi yang heterogen, ternyata tidak mampu menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup yang signifikan.¹⁴ Oleh karena itu, perawatan untuk kasus NSCLC stadium lanjut tidak lagi menjadi pendekatan *one-size-fits-all*.

Personalized Medicine

Manajemen klinis NSCLC sekarang bergantung pada temuan patologis, stadium klinis, dan profil molekuler dari pasien. Meskipun penyakit stadium awal sebagian besar diobati dengan pembedahan (dengan atau tanpa kemoterapi dan/atau radiasi tambahan), terapi yang ditargetkan berdasarkan temuan molekuler adalah pilihan pengobatan yang lebih diminati. Hal itulah yang mendorong diterapkannya konsep *personalized medicine* untuk terapi kanker paru. Collins, F menjelaskan bahwa *personalized medicine* merupakan sebuah pendekatan yang menggunakan profil genetik individu untuk memandu keputusan yang dibuat dalam kaitannya dengan pencegahan, diagnosis, dan pengobatan penyakit.² Pengetahuan tentang profil genetik pasien dapat membantu tenaga medis memilih pengobatan atau terapi yang sesuai maupun kadar dosis atau rejimen yang tepat.

Pada awal tahun 2000-an, standar perawatan pada pasien NSCLC stadium lanjut dengan *performance status* yang baik (skor 0–1) adalah kemoterapi yang menggabungkan senyawa platinum (cisplatin atau karboplatin) dengan obat generasi ketiga seperti gemcitabine, vinorelbine atau senyawa taxane (docetaxel atau paclitaxel).⁵ Kemudian terus berkembang hingga menggunakan beberapa strategi yang menargetkan pada mutasi, utamanya melalui penggunaan *tyrosine kinase inhibitor* (TKI), *anaplastic lymphoma kinase inhibitor* (ALK-inhibitor), dan antibodi monoklonal. Kelompok senyawa antikanker TKI yang terdiri dari 3 generasi ini bertujuan untuk mencegah ekspresi berlebih EGFR yang dapat menyebabkan proliferasi seluler yang tidak terkontrol dengan menghambat aktivasinya. Generasi pertama mencakup obat-obatan awal seperti gefitinib, erlotinib, dll., generasi kedua berisi rejimen terapi target seperti afatinib dan neratinib, serta generasi ketiga terbaru yang telah disetujui oleh FDA pada 2017 yaitu osimertinib.⁶ Berbagai pendekatan untuk *personalized medicine* mencakup atas: 1) identifikasi dan penargetan onkogen yang akan memprediksi keefektifitasan pengobatan (misalnya mutasi EGFR); 2) identifikasi *biomarker* yang terkait dengan keefektifitasan yang lebih tinggi dari pengobatan tertentu (misalnya, imunohistokimia PD-L1); 3) identifikasi *biomarker* yang terkait dengan toksisitas yang lebih rendah (misalnya histologi *nonsquamous* dan bevacizumab).⁷ Adanya pengobatan berdasarkan histologi pasien, merupakan *personalized medicine* tingkat pertama dalam manajemen NSCLC.

Karena pemeriksaan molekuler menjadi semakin penting khususnya pada NSCLC stadium lanjut, maka diagnosis histologis yang akurat menjadi pertimbangan utama dalam penentuan terapi, di antaranya melalui pemeriksaan *next-generation sequencing* (NGS) dan *liquid biopsy*. NGS adalah suatu pemeriksaan yang memungkinkan interogasi simultan dari banyak wilayah genom manusia. Dalam mengevaluasi sampel NSCLC, beragam informasi dapat dikumpulkan dalam satu pemeriksaan. Informasi-informasi tersebut relevan untuk perawatan standar dengan obat-obatan yang disetujui FDA, penggunaan obat yang disetujui FDA di luar label berdasarkan pedoman praktik klinis, studi klinis, dan/atau data praklinis, serta pertimbangan dalam suatu uji klinis.⁸ Umumnya, dalam laporan klinis NGS mencakup hal-hal berikut: 1) deskripsi yang tepat dari masing-masing varian yang signifikan, 2) efek fungsional yang diharapkan dari varian (diprediksi atau berdasarkan studi fungsional) yang menggambarkan bahwa varian tersebut benar-benar merupakan sebuah *driver mutation*, 3) pernyataan yang menunjukkan apakah varian (atau serupa varian) telah dijelaskan dalam jenis tumor yang dievaluasi, 4) signifikansi prognostik (jika ada), 5) pola eksklusivitas timbal balik, 6) implikasi terapi, termasuk indikasi yang disetujui FDA, pilihan terapi di luar label, dan terapi yang sedang diselidiki dalam uji klinis, serta 7) efek dari varian lainnya.⁸ Sementara itu, *liquid biopsy* mencakup pemeriksaan pada berbagai *biomarker* kanker, seperti DNA tumor yang bersirkulasi (ctDNA), mikro-RNA, dan sel tumor yang bersirkulasi (CTC). Sampel pemeriksaan dapat

dikumpulkan dari plasma, serum, urin, CSF, dan sumber daya lain untuk menentukan perubahan genom yang dapat ditindaklanjuti yang pada akhirnya dapat memandu penyesuaian terapi dan membantu menilai respon pasien. Dalam praktik klinis saat ini, diagnosis jaringan masih dianggap sebagai standar utama untuk diagnosis awal dari NSCLC. Selain itu, hasil negatif dari *liquid biopsy* tidak mengesampingkan adanya perubahan onkogenik dan analisis berbasis jaringan harus tetap dilakukan lebih lanjut ketika dirasa layak. Pada saat yang sama, pengujian ctDNA dapat bermanfaat bagi pasien yang secara medis tidak cocok untuk prosedur invasif atau ketika pada awal pemeriksaan molekuler tidak didapatkan jumlah sampel jaringan yang cukup untuk dianalisis. Dalam studi *non-invasive versus invasive lung evaluation* (NILE) yang dilaksanakan oleh Leighl, N dkk pada tahun 2019 terhadap 282 pasien dengan NSCLC yang sebelumnya tidak diobati, menunjukkan bahwa ada peningkatan 48% dalam tingkat deteksi *biomarker* dengan pengujian ctDNA dibandingkan dengan analisis jaringan saja dengan waktu penyelesaian yang juga lebih cepat.⁹ Hasil tersebut juga sejalan dengan penelitian penulis tahun 2018 yang menganalisis dan membandingkan deteksi mutasi EGFR dalam plasma darah perifer (*liquid biopsy*) dengan spesimen sitologi pasien adenokarsinoma paru.¹⁷ Berdasarkan penelitian observasional analitik yang dilakukan pada 124 pasien adenokarsinoma paru berturut-turut yang mengunjungi RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia, dari bulan Januari hingga Desember 2018, diperoleh hasil bahwa mutasi EGFR terdeteksi pada 47,6%

pasien dari spesimen sitologi dan 27,4% pada pasien dari ctDNA. Mutasi EGFR semakin terdeteksi seiring dengan peningkatan stadium penyakit, di mana deteksi terkuat terdapat pada stadium IVB (57,1%). Deteksi mutasi EGFR pada ctDNA memiliki tingkat kesesuaian yang lebih tinggi dibandingkan dengan pemeriksaan spesimen sitologi, sehingga berpotensi untuk digunakan sebagai metode alternatif dalam menentukan mutasi EGFR pada pasien NSCLC adenokarsinoma ketika sampel jaringan yang memadai tidak dapat diperoleh.

Sistem klasifikasi tumor memberikan dasar untuk diagnosis dan penyesuaian terapi pasien berdasarkan konsep *personalized medicine*, serta sebagai dasar kritis untuk studi epidemiologi dan klinis. Pada tahun 1994, WHO mengembangkan klasifikasi baru tumor paru dan *pleura*, di mana sebagian besar klasifikasi ini didasarkan pada karakteristik histologis tumor yang terlihat pada *open biopsy* atau *fine needle biopsy*, dan terutama didasarkan pada mikroskop cahaya, meskipun temuan imunohistokimia dan mikroskop elektron disediakan bila diperlukan.¹⁰ Perubahan besar dalam klasifikasi pada tahun 1994 dibandingkan dengan yang sebelumnya (WHO 1981) adalah penambahan dua lesi pra-invasif pada *squamous dysplasia* dan karsinoma *in-situ*, *atypical adenomatous hyperplasia* dan *diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia*.¹¹ Perubahan lainnya adalah subklasifikasi adenokarsinoma: definisi karsinoma bronchioalveolar telah dibatasi pada tumor noninvasif. Telah terjadi evolusi konsep yang substansial dalam klasifikasi tumor paru

neuro-endokrin, di mana karsinoma neuroendokrin sel besar (LCNEC) dikenali sebagai karsinoma sel non kecil tingkat tinggi yang secara histologis menunjukkan gambaran histopatologi diferensiasi neuroendokrin serta penanda neuroendokrin imunohistokimia. Kelas karsinoma sel besar telah diperkaya dengan beberapa varian, termasuk LCNEC dan karsinoma *basaloid*.¹¹ Pada klasifikasi WHO tahun 2004, adenokarsinoma didefinisikan sebagai karsinoma dengan struktur *acinar* atau *tubular* atau menghasilkan *mucin*, sedangkan karsinoma sel skuamosa (SqCC) didefinisikan sebagai karsinoma dengan keratinisasi atau jembatan antar sel. Pembagian jenis kanker paru terus mengalami perkembangan, di mana berdasarkan klasifikasi WHO tahun 2015 adenokarsinoma terbagi menjadi adenokarsinoma *in-situ* (AIS, lesi preinvasif), adenokarsinoma invasif minimal (MIA), atau adenokarsinoma invasif (terbuka) berdasarkan tingkat invasi.¹² Adenokarsinoma *in-situ* (AIS) didefinisikan sebagai adenokarsinoma berupa pola kista berdiameter ≤ 3 cm. Adenokarsinoma invasif minimal (MIA) didefinisikan sebagai adenokarsinoma dengan diameter ≤ 3 cm dan ukuran invasi sebesar ≤ 5 mm. Adenokarsinoma *invasive* sekarang diklasifikasikan menggunakan lima pola utama: *lepidic*, *papillary*, *acinar*, *micropapillary*, dan *solid adenocarcinoma*. Sementara itu, SqCC diklasifikasikan menjadi *keratinizing SqCC*, *non-keratinizing SqCC*, dan *basaloid SqCC* (sebelumnya *basaloid SqCC* dikategorikan sebagai varian karsinoma sel besar).¹²

Adanya *personalized medicine* juga menyebabkan terjadinya perubahan *guideline* dalam hal diagnosis maupun penerapan terapi kanker paru khususnya pada NSCLC. Menurut *National Academy of Sciences*, *guideline* praktik klinis adalah pernyataan yang mencakup rekomendasi yang dimaksudkan untuk mengoptimalkan perawatan pasien.¹⁵ *Guideline* dibuat berdasarkan tinjauan sistematis dari bukti yang tersedia, menilai manfaat dan kerugian dari setiap intervensi, dan menyantumkan berbagai opsi alternatif. Sebuah *guideline* memiliki peran penting untuk menyelaraskan penerapan pengobatan secara luas. Adanya perbedaan dalam metodologi menyebabkan munculnya berbagai *guideline*, beberapa di antaranya adalah *European Society of Medical Oncology (ESMO)*, *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, *Italian Association of Medical Oncology (AIOM)* dan satu aliansi AS nirlaba yaitu *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*. Pedoman yang kini digunakan adalah *NCCN guideline* di mana berbasis konsensus bukti yang dikembangkan oleh panel anggota dari 27 Lembaga Anggota NCCN yang tersebar di berbagai negara dan diperbarui setiap kali intervensi baru tersedia di Amerika Serikat setelah mendapat persetujuan dari FDA. Berdasarkan *guideline* tersebut, pendekatan *personalized medicine* untuk NSCLC tahap awal melibatkan penggunaan *biomarker* di antaranya adalah *excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1)*, *ribonucleotide reductase messenger 1 (RRM1)*, *β -tubulin* dan *thymidine synthase*. Kemoterapi lanjutan berbasis cisplatin secara signifikan mampu

memperpanjang kelangsungan hidup pada pasien ERCC1-negatif (HR: 0.65; 95% CI: 0.50-0.86) tetapi tidak pada pasien ERCC1-positif (HR: 1.14; 95% CI: 0.84-1.55).¹⁶ Oleh karena itu hanya pasien dengan ekspresi ERCC1 rendah saja yang akan mendapat manfaat dari kemoterapi berbasis platinum tersebut. Sedangkan pada pasien NSCLC stadium lanjut disarankan menggunakan terapi target molekuler yang utamanya menargetkan pada munculnya angiogenesis dan mutasi EGFR, seperti yang telah dibahas pada bab sebelumnya (Bab 5).¹⁷ Dengan adanya konsep *personalized medicine* untuk terapi kanker paru ini, diharapkan para tenaga medis mampu mempelajari dan menerapkan pedoman praktik klinis dengan baik dan tepat, sehingga mampu meningkatkan tingkat kelangsungan hidup dari pasien secara signifikan.

KESIMPULAN

Kanker paru adalah salah satu penyebab terbesar kematian akibat kanker setiap tahunnya. Penentuan tingkat stadium kanker paru sangat penting karena perawatan dan prognosis dari masing-masing stadium sangatlah berbeda. Seperti halnya evolusi yang terjadi pada teknologi pengujian sel kanker, terapi untuk kanker paru juga mengalami berbagai evolusi dan perkembangan.

Kanker paru dengan tipe *non-small cell lung cancer* (NSCLC), diperkirakan menjadi penyebab dari 80% kasus kematian di seluruh dunia akibat kanker. Persentase *5-year survival* dari penyakit ini hanya sebesar 16% saja. Salah satu alasan dari sangat rendahnya persentase *survival* adalah kebanyakan kasus terdiagnosis saat sudah stadium lanjut. Pemilihan terapi untuk setiap pasien berdasarkan faktor-faktor prediktif khusus, berpotensi dapat memperbaiki hasil dari kasus NSCLC.

Banyak ditemukan penyimpangan genetik dan epigenetik dalam perkembangan tipe NSCLC. *Driver mutation* yang bersifat onkogenik menjadi penyebab utama aktifnya jalur-jalur pensinyalan kimiawi yang mengarah kepada pertumbuhan dan proliferasi sel yang tidak terkontrol. Sejumlah *driver mutation* yang telah diidentifikasi pada kasus NSCLC di antaranya adalah gen pengkodean untuk reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), K-ras (KRAS), limfoma kinase anaplastik (ALK), dll. Jalur EGFR memainkan peran penting dalam pertumbuhan dan proliferasi sel, dan sering kali menderegulasi kanker epitel pada manusia termasuk

NSCLC melalui peningkatan ekspresi protein, peningkatan kode gen, dan mengaktifkan mutasi yang terjadi pada angiogenesis, tumorigenesis dan hambatan apoptosis.

Analisis imunologi dan biomarker tumor genomik, kini telah menjadi pemeriksaan rutin untuk penderita NSCLC, terutama tipe adenokarsinoma. *Personalized medicine* merupakan sebuah pendekatan yang menggunakan profil genetik individu untuk memandu keputusan yang dibuat dalam kaitannya dengan pencegahan, diagnosis, dan pengobatan penyakit. Pengetahuan tentang profil genetik pasien dapat membantu tenaga medis memilih pengobatan atau terapi yang sesuai maupun kadar dosis atau rejimen yang tepat. Beberapa terapi yang ditargetkan, termasuk EGFR tirosin kinase inhibitor (erlotinib dan gefitinib) dan ALK inhibitor (crizotinib), telah menunjukkan keberhasilan klinis yang signifikan dalam mengobati pasien NSCLC yang memiliki mutasi gen yang sesuai.

Terapi Personal sebagai Upaya Terobosan dalam Pengobatan Kanker Paru

ORIGINALITY REPORT

16% SIMILARITY INDEX	15% INTERNET SOURCES	4% PUBLICATIONS	4% STUDENT PAPERS
--------------------------------	--------------------------------	---------------------------	-----------------------------

PRIMARY SOURCES

1	e-journal.unair.ac.id Internet Source	2%
2	adoc.pub Internet Source	1%
3	id.scribd.com Internet Source	1%
4	www.scribd.com Internet Source	1%
5	Baohui Han, Sergei Tjulandin, Koichi Hagiwara, Nicola Normanno et al. "EGFR mutation prevalence in Asia-Pacific and Russian patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma and non-adenocarcinoma histology: The IGNITE study", Lung Cancer, 2017 Publication	<1%
6	docobook.com Internet Source	<1%
7	www.e-repository.unsyiah.ac.id Internet Source	<1%
8	id.123dok.com Internet Source	<1%
9	www.ncbi.nlm.nih.gov Internet Source	<1%
10	repository.unair.ac.id Internet Source	<1%

11	s3-eu-west-1.amazonaws.com Internet Source	<1 %
12	doku.pub Internet Source	<1 %
13	text-id.123dok.com Internet Source	<1 %
14	news.unair.ac.id Internet Source	<1 %
15	kliksma.com Internet Source	<1 %
16	academic.oup.com Internet Source	<1 %
17	repository.stikesmaharani.ac.id Internet Source	<1 %
18	pitakuning.or.id Internet Source	<1 %
19	Submitted to UIN Raden Intan Lampung Student Paper	<1 %
20	es.scribd.com Internet Source	<1 %
21	www.karger.com Internet Source	<1 %
22	123dok.com Internet Source	<1 %
23	content.nejm.org Internet Source	<1 %
24	pt.scribd.com Internet Source	<1 %
25	www.e-trd.org Internet Source	<1 %

Submitted to Sriwijaya University

26	Student Paper	<1 %
27	solange-george.com Internet Source	<1 %
28	archive.org Internet Source	<1 %
29	sasmitaramadhani.blogspot.com Internet Source	<1 %
30	dx.doi.org Internet Source	<1 %
31	repository.usu.ac.id Internet Source	<1 %
32	worldwidescience.org Internet Source	<1 %
33	Submitted to The University of Manchester Student Paper	<1 %
34	repository.its.ac.id Internet Source	<1 %
35	Phyu Sin Aye, Sandar Tin Tin, Mark James McKeage, Prashannata Khwaounjoo, Alana Cavadino, J. Mark Elwood. "Development and validation of a predictive model for estimating EGFR mutation probabilities in patients with non-squamous non-small cell lung cancer in New Zealand", BMC Cancer, 2020 Publication	<1 %
36	Submitted to University of Hull Student Paper	<1 %
37	docplayer.info Internet Source	<1 %
38	repository.uinjkt.ac.id Internet Source	<1 %

39	Submitted to Universitas Airlangga Student Paper	<1 %
40	hdl.handle.net Internet Source	<1 %
41	jtd.amegroups.com Internet Source	<1 %
42	ocs.unud.ac.id Internet Source	<1 %
43	repositori.usu.ac.id Internet Source	<1 %
44	tlcr.amegroups.com Internet Source	<1 %
45	ind.legatechnics.com Internet Source	<1 %
46	www.alomedika.com Internet Source	<1 %
47	www.klinikrespirasimalang.com Internet Source	<1 %
48	Tony S Mok, Qing Zhou, Linda Leung, Herbert H Loong. "Personalized medicine for non-small-cell lung cancer", Expert Review of Anticancer Therapy, 2014 Publication	<1 %
49	Kentaro Inamura. "Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification", Frontiers in Oncology, 2017 Publication	<1 %
50	Noonan, Krista L, Cheryl Ho, Janessa Laskin, and Nevin Murray. "The Influence of the Evolution of First-Line Chemotherapy on Steadily Improving Survival in Advanced Non-	<1 %

Small Cell Lung Cancer Clinical Trials :",
Journal of Thoracic Oncology, 2015.

Publication

-
- 51 Renita Y. Robot, Meilany F. Durry, Carla F. Kairupan. "Morfologi, Patogenesis, dan Imunoterapi Kanker Paru Tipe Adenokarsinoma", Medical Scope Journal, 2021
Publication <1 %
-
- 52 moam.info
Internet Source <1 %
-
- 53 docplayer.net
Internet Source <1 %
-
- 54 etd.repository.ugm.ac.id
Internet Source <1 %
-
- 55 www.dovepress.com
Internet Source <1 %
-
- 56 Quincy S. Chu. "Targeting non-small cell lung cancer: driver mutation beyond epidermal growth factor mutation and anaplastic lymphoma kinase fusion", Therapeutic Advances in Medical Oncology, 2020
Publication <1 %
-
- 57 ascopubs.org
Internet Source <1 %
-
- 58 farmasetika.com
Internet Source <1 %
-
- 59 pdfs.semanticscholar.org
Internet Source <1 %
-
- 60 pelayananjpi.blogspot.com
Internet Source <1 %
-
- 61 www.asia4safehandling.org
Internet Source <1 %
-

62	R. Vijayalakshmi, Arvind Krishnamurthy, "Targetable "Driver" Mutations in Non Small Cell Lung Cancer", Indian Journal of Surgical Oncology, 2011 Publication	<1 %
63	allie.dbcls.jp Internet Source	<1 %
64	pusatpelatihan.wordpress.com Internet Source	<1 %
65	sintaahlidalampengobatanparu- paru.blogspot.com Internet Source	<1 %
66	id.beehealthylc.com Internet Source	<1 %
67	id.dralexjimenez.com Internet Source	<1 %
68	ind.acousticbiotech.com Internet Source	<1 %
69	poltekkes-medan.ac.id Internet Source	<1 %
70	repository.stik-sintcarolus.ac.id Internet Source	<1 %
71	repository.uksw.edu Internet Source	<1 %
72	www.esmo.org Internet Source	<1 %
73	www.journal.stikespemkabjombang.ac.id Internet Source	<1 %
74	www.researchinlanders.be Internet Source	<1 %
75	www.researchsquare.com Internet Source	<1 %

76	www.slideshare.net Internet Source	<1 %
77	www.thieme-connect.com Internet Source	<1 %
78	Irmi Lumempow, Juneke J. Kaeng, Max R. Rarung. "KARAKTERISTIK PERSALINAN KEMBAR DI RSUP PROF DR. R. D. KANDOU MANADO TAHUN 2012 – 2013", e-CliniC, 2015 Publication	<1 %
79	Salman Paris Harahap, Noorwati Sutandyo, Cleopas Martin Rumende, Hamzah Shatri. "Perbandingan Rejimen Kemoterapi Cisplatin Etoposide dengan Cisplatin-Docetaxel dalam Hal Kesintasan 2 Tahun dan Progression-Free Survival Pasien Kanker Paru Stadium Lanjut Jenis Non-Small Cell", Jurnal Penyakit Dalam Indonesia, 2017 Publication	<1 %
80	digilib.uinsby.ac.id Internet Source	<1 %
81	e-repository.perpus.iainsalatiga.ac.id Internet Source	<1 %
82	fr.scribd.com Internet Source	<1 %
83	kawahbuku.com Internet Source	<1 %
84	lipi.go.id Internet Source	<1 %
85	repository.ub.ac.id Internet Source	<1 %
86	repository.usd.ac.id Internet Source	<1 %
87	www.antaranews.com	

Internet Source

<1 %

88

www.elitha-eri.net

Internet Source

<1 %

89

"Rehabilitasi hutan di Indonesia: akan kemanakah arahnya setelah lebih dari tiga dasawarsa?", 'Center for International Forestry Research (CIFOR)', 2008

Internet Source

<1 %

90

ajrccm.atsjournals.org

Internet Source

<1 %

91

docshare.tips

Internet Source

<1 %

92

ejournal.urindo.ac.id

Internet Source

<1 %

93

et.wikipedia.org

Internet Source

<1 %

94

fatih16.blogspot.com

Internet Source

<1 %

95

garuda.ristekbrin.go.id

Internet Source

<1 %

96

health.grid.id

Internet Source

<1 %

97

idoc.pub

Internet Source

<1 %

98

ijirms.in

Internet Source

<1 %

99

ind.bioconus.com

Internet Source

<1 %

100

infoduniaperikanan.wordpress.com

Internet Source

<1 %

jejak-kenzie.blogspot.com

101	Internet Source	<1 %
102	journal.uji.ac.id Internet Source	<1 %
103	jurnal.fkmumi.ac.id Internet Source	<1 %
104	kumparan.com Internet Source	<1 %
105	link.springer.com Internet Source	<1 %
106	met-services.blogspot.com Internet Source	<1 %
107	oncocare.sg Internet Source	<1 %
108	serihaba.blogspot.com Internet Source	<1 %
109	sinta.unud.ac.id Internet Source	<1 %
110	stutzartists.org Internet Source	<1 %
111	tessera.spandidos-publications.com Internet Source	<1 %
112	www.nitips.com Internet Source	<1 %
113	www.pharmacy.my.id Internet Source	<1 %
114	www.science.gov Internet Source	<1 %
115	www.ship24.com Internet Source	<1 %
116	zebradoc.tips	

<1%

117 David S. Ettinger. "Non-Small Cell Lung Cancer Treatment-Related Bone Marrow Toxicities", *Seminars in Oncology*, 2005

Publication

<1%

118 Krista L. Noonan, Cheryl Ho, Janessa Laskin, Nevin Murray. "The Influence of the Evolution of First-Line Chemotherapy on Steadily Improving Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Clinical Trials", *Journal of Thoracic Oncology*, 2015

Publication

<1%

119 Chengyu Ye, Quanbing Lin, Zhang Jin, Cuiping Zheng, Shenglin Ma. "Predictive effect of DCE-MRI and DWI in brain metastases from NSCLC", *Open Medicine*, 2021

Publication

<1%

120 Wulyo Rajabto, Yohana Kusuma Angkasa. "Mutasi EGFR sebagai Faktor Prediktif Respons Pengobatan terhadap TKI (Tyrosine Kinase Inhibitor) pada Non-Small Cell Lung Cancer Stadium 4: Sebuah Laporan Kasus", *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*, 2021

Publication

<1%

121 repository.radenintan.ac.id

Internet Source

<1%

Exclude quotes Off

Exclude matches Off

Exclude bibliography Off

Terapi Personal sebagai Upaya Terobosan dalam Pengobatan Kanker Paru

GRADEMARK REPORT

FINAL GRADE

/10

GENERAL COMMENTS

Instructor

PAGE 1

PAGE 2

PAGE 3

PAGE 4

PAGE 5

PAGE 6

PAGE 7

PAGE 8

PAGE 9

PAGE 10

PAGE 11

PAGE 12

PAGE 13

PAGE 14

PAGE 15

PAGE 16

PAGE 17

PAGE 18

PAGE 19

PAGE 20

PAGE 21

PAGE 22

PAGE 23

PAGE 24

PAGE 25

PAGE 26

PAGE 27

PAGE 28

PAGE 29

PAGE 30

PAGE 31

PAGE 32

PAGE 33

PAGE 34

PAGE 35

PAGE 36

PAGE 37

PAGE 38

PAGE 39

PAGE 40

PAGE 41

PAGE 42

PAGE 43

PAGE 44

PAGE 45

PAGE 46

PAGE 47

PAGE 48

PAGE 49

PAGE 50

PAGE 51

PAGE 52

PAGE 53

PAGE 54

PAGE 55

PAGE 56

PAGE 57

PAGE 58

PAGE 59

PAGE 60

PAGE 61

PAGE 62

PAGE 63

PAGE 64

PAGE 65

PAGE 66

PAGE 67

PAGE 68

PAGE 69

PAGE 70

PAGE 71

PAGE 72

PAGE 73

PAGE 74

PAGE 75

PAGE 76

PAGE 77

PAGE 78

PAGE 79

PAGE 80

PAGE 81

PAGE 82

PAGE 83

PAGE 84

PAGE 85

PAGE 86

PAGE 87

PAGE 88

PAGE 89

PAGE 90

PAGE 91

PAGE 92

PAGE 93

PAGE 94

PAGE 95

PAGE 96

PAGE 97

PAGE 98

PAGE 99

PAGE 100

PAGE 101

PAGE 102

PAGE 103

PAGE 104

PAGE 105

PAGE 106

PAGE 107

PAGE 108

PAGE 109

PAGE 110

PAGE 111

PAGE 112

PAGE 113

PAGE 114

PAGE 115

PAGE 116

PAGE 117

PAGE 118

PAGE 119

PAGE 120

PAGE 121

PAGE 122

PAGE 123

PAGE 124

PAGE 125

PAGE 126

PAGE 127

PAGE 128

PAGE 129

PAGE 130

PAGE 131

PAGE 132

PAGE 133

PAGE 134

PAGE 135

PAGE 136
