



Terapi Personal sebagai Upaya Terobosan dalam Pengobatan Kanker Paru

LAKSMI WULANDARI



**Terapi Personal
sebagai
Upaya Terobosan
dalam Pengobatan
Kanker Paru**

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

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

Terapi Personal sebagai Upaya Terobosan dalam Pengobatan Kanker Paru

LAKSMI WULANDARI



TERAPI PERSONAL SEBAGAI UPAYA TEROBOSAN DALAM PENGOBATAN KANKER PARU

Penulis: Laksmi Wulandari

ISBN: 978-602-473-834-1 (PDF)

© 2022 Penerbit **Airlangga University Press**

Anggota IKAPI dan APPTI Jawa Timur
Kampus C Unair, Mulyorejo Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248
E-mail: adm@aup.unair.ac.id

Editor Naskah (Anas Abadi)

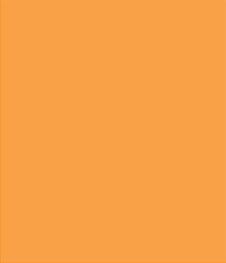
Cover (Roy Wahyudi)

Layout (Bagus Firmansah)

AUP (1191/05.22)

Hak Cipta dilindungi oleh undang-undang.

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



Prakata

Kanker paru adalah jenis kanker yang sering terjadi setelah kanker payudara dan kanker prostat. Berdasarkan data yang dikeluarkan oleh WHO tahun 2014, kanker paru di Indonesia berada di urutan pertama dari 5 kanker paling umum yang menyerang pria dengan 25.322 kasus, sementara pada wanita menempati urutan terakhir dengan 9.374 kasus. Pada tahun 2018, lebih dari 1,6 juta individu didiagnosis menderita kanker paru dengan *5-year survival* untuk semua stadium hanya berkisar 17% saja.

Kanker paru tipe NSCLC adalah tipe yang paling umum, yaitu lebih dari 85% dari semua kasus kanker paru. Banyak ditemukan penyimpangan genetik dan epigenetik dalam perkembangan tipe NSCLC. Adenokarsinoma sebagai jenis kanker paru-paru yang paling umum ditemukan, dikatakan berhubungan dengan adanya mutasi EGFR. Alasan dari rendahnya persentase *survival* adalah kebanyakan kasus terdiagnosis sudah pada stadium lanjut dikarenakan kurangnya gejala klinis yang terdeteksi selama tahap awal. Selain itu, kurang dari 30% pasien dengan NSCLC stadium lanjut saja yang memberikan respons terhadap kemoterapi berbasis platinum (pengobatan yang lazim digunakan sebagai terapi stadium tersebut).



Buku ini ditulis untuk memberi referensi kepada para sejawat, khususnya Dokter Spesialis Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, baik yang berprofesi dosen, praktisi atau keduanya dengan sumber utama kajian implementasi klinis berdasarkan riset penulis bersama tim maupun dari studi literatur yang sesuai.

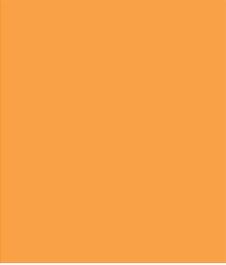
Buku ini terdiri atas 6 bab dengan pokok bahasan yaitu pertumbuhan sel kanker paru (teori awal karsinogenesis); kemoterapi pada kanker paru (sejarah dan perkembangan); stagnasi terapi kanker paru dengan kemoterapi; pendekatan seluler, biomolekuler, dan genetik untuk membedah onkogenesis paru; *driver mutation* sebagai target pengobatan kanker paru; serta konsep *personalized medicine* sebagai terobosan terapi kanker paru.

Ucapan terima kasih saya haturkan kepada Alm. Prof. Dr. Benjamin Palgunadi Margono, dr., Sp.P(K); Prof. Dr. Widji Soeratri, DEA., Apt; Dr. Isnin Anang Marhana; dr. Anna Febriani, Sp.P(K) dan dr. Farah Fatmawati, Sp.P(K) atas asupan dan saran pada pembuatan buku ini. Terima kasih juga saya haturkan kepada guru besar, senior, sejawat, residen, dan mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga-RSUD Dr. Soetomo atas kontribusinya pada riset dan pelayanan pasien yang merupakan modal utama penyusunan buku ini. Tak lupa saya ucapkan terima kasih kepada Anggi Citra Rini, S.Pd dan Anisa Octaviani, S.KM. atas kontribusinya dalam penyusunan buku, serta DITIPP Universitas Airlangga dan Airlangga University Press atas dukungan pada penerbitan buku ini.

Semoga buku ini bermanfaat untuk perbaikan *survival*, kualitas hidup, dan tata laksana yang komprehensif pada pasien kanker paru.

Surabaya, 26 April 2021

Laksmi Wulandari



Daftar Isi

Prakata	v
Daftar Gambar	ix
Daftar Tabel	xi
Daftar Singkatan.....	xiii
Daftar Riset Penulis	xvii
Pendahuluan	1
BAB 1 PERTUMBUHAN SEL KANKER PARU: TEORI AWAL KARSINOGENESIS	3
Pendahuluan	3
Pertumbuhan Sel Kanker Paru: Teori Awal Karsinogenesis.....	4
Merokok Sebagai Faktor Risiko.....	6
Mutasi Genetik.....	11
Pertumbuhan dari Sel Anaplastik hingga Metastasis.....	13
Referensi	17
BAB 2 KEMOTERAPI PADA KANKER PARU: SEJARAH DAN PERKEMBANGAN	21
Pendahuluan	21
Sejarah Terapi Kanker Paru	24
Referensi	43



Daftar Isi

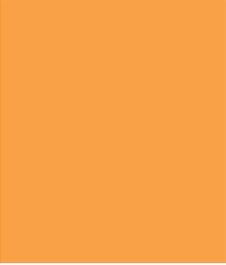
BAB 3 STAGNASI TERAPI KANKER PARU DENGAN KEMOTERAPI 53
Pendahuluan 53
Kondisi *Plateau* pada Berbagai Kombinasi Kemoterapi 54
Kemandekan Kemoterapi untuk Kanker Paru 61
Referensi 63

BAB 4 PENDEKATAN SELULER, BIOMOLEKULER, DAN GENETIK UNTUK MEMBEDAH ONKOGENESIS PARU 67
Pendahuluan 67
Perilaku Seluler Sel Kanker 68
Kemampuan Sel Kanker dalam Memenuhi Kebutuhan Hidup ... 69
Onkogenik dari *Driver* dan *Passenger Mutation* 74
Potensi Terapi yang Tersedia..... 77
Referensi 79

BAB 5 DRIVER MUTATION SEBAGAI TARGET PENGobatan KANKER PARU 85
Pendahuluan 85
Driver Mutations 86
Jalur Mutasi pada Kanker Paru 88
Rasionalisasi Obat pada Jalur Mutasi Tertentu 99
Referensi 113

BAB 6 KONSEP PERSONALIZED MEDICINE SEBAGAI TEROBOSAN TERAPI KANKER PARU 125
Pendahuluan 125
Personalized Medicine 126
Referensi 131

Penutup 135
Index 137
Glosarium 141
Tentang Penulis 147



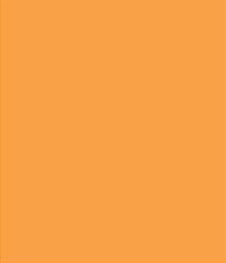
Daftar Gambar

Gambar 1.1	Ilustrasi tahapan karsinogenesis.....	6
Gambar 1.2	Hubungan antara kecanduan nikotin dan kanker paru melalui karsinogen merokok tembakau dan karsinogenesis.	10
Gambar 1.3	Dampak merokok pada kanker paru.	11
Gambar 2.1	Sejarah pengobatan berbasis kemoterapi untuk kanker paru-paru.	42
Gambar 3.1	Grafik perkiraan <i>Kaplan-Meier</i> tentang <i>overall survival</i> (panel A) dan waktu perkembangan penyakit (panel B) pada pasien yang diamati berdasarkan perlakuan yang diberikan.....	57
Gambar 3.2	Kurva <i>survival rate</i> kumulatif pada penderita NSCLC tingkat lanjut yang dihimpun oleh <i>Cuban Cancer National Registry</i> tahun 1998 hingga 2006	62
Gambar 4.1	<i>Hallmark of Cancer</i>	70
Gambar 4.2	Mekanisme angiogenesis tumor.....	71
Gambar 4.3	Skema representasi persyaratan untuk tindakan terkoordinasi dari dua faktor pertumbuhan (GF) yang saling melengkapi untuk menginduksi proses sintesis DNA sel.....	72
Gambar 4.4	Mekanisme Redundasi.....	74



Daftar Gambar

Gambar 4.5	<i>Driver mutation</i> dalam proses karsinogenesis adenokarsinoma.....	75
Gambar 4.6	Respons objektif untuk <i>gefitinib</i> di salah satu pasien penelitian	78
Gambar 4.7	PFS dari salah satu pasien penelitian	78
Gambar 4.8	OS dari salah satu pasien penelitian.....	79
Gambar 5.1	Skema jalur molekuler dan target potensial pada NSCLC	87
Gambar 5.2	Jenis mutasi yang diketahui pada adenokarsinoma paru.....	88
Gambar 5.3	Distribusi berbagai <i>driver mutation</i> pada kasus NSCLC dalam populasi masyarakat Asia dan Eropa-Amerika	88
Gambar 5.4	Transduksi sinyal melalui EGFR.....	89
Gambar 5.5	Skema distribusi dan klasifikasi mutasi EGFR.....	93
Gambar 5.6	Peran reseptor tirosin kinase VEGF dalam berbagai jenis sel.....	98
Gambar 5.7	Komposisi mutasi pada enam <i>driver gene</i> utama pada 350 pasien NSCLC Vietnam.....	100
Gambar 5.8	Perbandingan frekuensi mutasi <i>driver gene</i> antara studi kasus NSCLC Vietnam dengan studi pada Kaukasia dan Asia Timur	101
Gambar 5.9	<i>Progression-free survival</i> (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	108
Gambar 5.10	<i>Overall Survival</i>	110



Daftar Tabel

Tabel 2.1	Perkembangan pada PRO dari tahun ke tahun.....	31
Tabel 2.2	Penanda <i>survival</i> pada metastasis <i>Non-Small-Cell Lung Cancer</i> (NSCLC)	40
Tabel 3.1	Stratifikasi variabel dan rejimen pengobatan yang diujikan secara acak.....	56
Tabel 3.2	Hasil berdasarkan perlakuan tiap kelompok	58
Tabel 3.3	Distribusi data Eq-5D (<i>quality of life</i>) dan berat badan pada penderita NSCLC	59
Tabel 3.4	Kondisi fisik berdasarkan pengukuran RECIST pada penderita NSCLC.....	60
Tabel 3.5	Efek samping obat yang muncul ketika diberi kemoterapi	60
Tabel 4.1	<i>Driver mutations</i> yang umum ditemukan pada kasus NSCLC	76
Tabel 4.2	Efek samping yang timbul	79
Tabel 5.1	Frekuensi mutasi EGFR menurut jenis sampel, wilayah, dan histologi (jaringan/sitologi dan atau populasi plasma yang dapat dievaluasi).....	91
Tabel 5.2	Status mutasi EGFR berdasarkan sub tipe histologis non-adenokarsinoma (populasi jaringan/sitologi yang dapat dievaluasi).....	92



Daftar Tabel

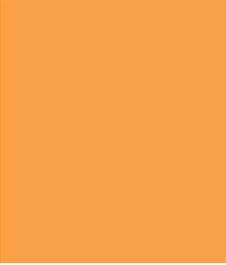
Tabel 5.3 Perbandingan RECIST, EuroQol EQ-5D, berat badan, dan PS pada kelompok *uncommon mutation* dan *common mutation*..... 103

Tabel 5.4 Perbandingan usia, PFS, dan OS di kelompok *uncommon mutation* dan *common mutation* 104

Tabel 5.5 Perbandingan PFS dan OS pada setiap mutasi EGFR..... 104

Tabel 5.6 Efek samping yang paling umum terjadi 108

Tabel 5.7 *Overall survival* dan kelanjutan dari obat uji coba lini pertama.....110



Daftar Singkatan

A

- ACCP : *American College of Chest Physician*
ADC : *Adenocarcinoma*
AIOM : *Italian Association of Medical Oncology*
AIS : *Adenocarsinoma in-situ*
ALK : *Anaplasytic Lymphoma Kinase*
AMFs : *Autocrine Motility Factors*
ASCO : *American Society of Clinical Oncology*

B

- BAC : *Bronchioalveolar Carcinoma*
bFGF : *Basic Fibroblast Growth Factor*
BSC : *Best Supportive Care*

C

- CAMP : *Cyclophosphamide, Adriamycin, Methotrexate, Procarbazine*
CAMS : *Cellular Adhesion Molecules*
CI : *Confidence Interval*
COPD : *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*
CP : *Cyclophosphamide*
CT : *Computed Tomography*



Daftar Singkatan

D

- DNA : *Deoxyribose Nucleid Acid*
DDT : *Dichloro-Diphenyl-Trichloroethane*

E

- ECM : *Extracellular Matrix*
ECOG : *Eastern Cooperative Oncology Group*
EGF : *Epidermal Growth Factor*
EGFR : *Epidermal Growth Factor Receptor*
EMT : *Epithelial-Mesenchymal Transition*
ERCC1 : *Excision Repair Cross-Complementation Group 1*
ESMO : *European Society of Medical Oncology*

F

- FDA : *Food and Drug Administration*

G

- GF : *Growth Factor*

H

- HGFR : *Reseptor Faktor Pertumbuhan Hepatosit*
HIF : *Hypoxic Ischemic Factor*
HR : *Hazard Ratio*

I

- ICI : *Immune Checkpoint Inhibitors*
IMG : *Intussusception Microvascular Growth*

K

- KRAS : *Kirsten Rat Sarcoma 2 Viral Oncogene Homolog*



M

- MACC : *Methotrexate, Doxorubicin Hydrochloride (Adriamycin), Cyclophosphamide, Lomustine*
- MIA : *Adenokarsinoma Invasif Minimal*
- MMPs : *Matrix Metalloproteins*
- MOPP : *Mechlorethamine, Vincristine, Procarbazine, Prednisone*

N

- NCCN : *National Comprehensive Cancer Network*
- NGS : *Next-Generation Sequencing*
- NILE : *Non-Invasive Versus Invasive Lung Evaluation*
- NK : *Natural Killer*
- NNK : *4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone*
- NPM : *Nucleophosmin*
- NSCLC : *Non-Small Cell Lung Cancer*

O

- OS : *Overall Survival*
- OSR : *Overall Survival Rate*

P

- PAH : *Polycyclic Aromatic Hydrocarbons*
- PDGF : *Platelet Derived Growth Factor*
- PET : *Positron Emission Topography*
- PFS : *Progression-Free Survival*
- PRO : *Patient-Reported Outcomes*
- PR : *Partial Response*
- PS : *Performance Status*



Daftar Singkatan

Q

QoL : *Quality of Life*

R

Rb : *Retinoblastoma*

RECIST : *Response Evaluation Criteria for Solid Tumors*

ROS : *Reactive Oxygen Species*

RRM1 : *Ribonucleotide Reductase Messenger 1*

S

SCLC : *Small Cell Lung Cancer*

SCC : *Squamous Carcinoma Cell*

T

TKI : *Tyrosine Kinase Inhibitor*

TNM : *Tumor, Keterlibatan Nodul, Metastasis Jarak Jauh*

U

U5'DPG : *Turidin-5-difosfat-glukuronosiltransferase*

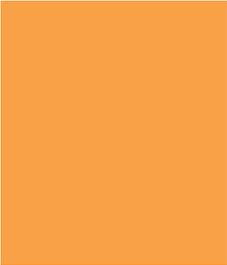
V

VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor*

VM : *Vasculogenic Mimicry*

W

WHO : *World Health Organization*



Daftar Riset Penulis

- BAB 1** | Riset 1.1 Wulandari L, Febriani A, Fatmawati F, Soegiarto G. 2018. Evaluation of Patients with Lung Cancer Treated with Epidermal Growth Factor Receptor–Tyrosine Kinase Inhibitor. *Asian J Oncol*, 04(02):048–053. Doi: 10.1055/s-0038-1676872.
- BAB 3** | Riset 3.1 Wulandari L, Soegiarto G, Febriani A, Fatmawati F, Amran WS. 2021. Comparison between Vinorelbine-Carboplatin and Vinorelbine-Cisplatin in Stage III-IV EGFR Mutations-Negative NSCLC. *Asian J Oncol*, 8:15-21. Doi: 10.1055/s-0041-1730255
- BAB 4** | Riset 4.1 Han B, Tjulandin S, Hagiwara K, Normanno N, Wulandari L, Laktionov K, et al. 2017. EGFR mutation prevalence in Asia-Pacific and Russian patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma and non-adenocarcinoma histology: The IGNITE study. *Lung Cancer*, 113:37-44. Doi: 10.1016/j.lungcan.2017.08.021.



BAB 4

Riset 4.2 Wulandari L, Soegiarto G, Febriani A, Fatmawati F, Amran WS. 2021. Comparison between Vinorelbine-Carboplatin and Vinorelbine-Cisplatin in Stage III-IV EGFR Mutations-Negative NSCLC. *Asian J Oncol*, 8:15-21. Doi: 10.1055/s-0041-1730255.

Riset 4.3 Wulandari L, Febriani A, Fatmawati F, Soegiarto G. 2018. Evaluation of Patients with Lung Cancer Treated with Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor. *Asian J Oncol*, 04(02):048-053. Doi: 10.1055/s-0038-1676872.

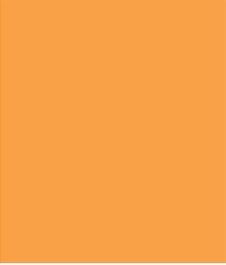
BAB 5

Riset 5.1 Han B, Tjulandin S, Hagiwara K, Normanno N, Wulandari L, Laktionov K, et al. 2017. EGFR mutation prevalence in Asia-Pacific and Russian patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma and non-adenocarcinoma histology: The IGNITE study. *Lung Cancer*, 113:37-44. Doi: 10.1016/j.lungcan.2017.08.021

Riset 5.2 Maranatha RA, Wulandari L, Soegiarto G. 2021. Response Evaluation on Single Common and Uncommon EGFR Mutation on First-Generation EGFR-TKI Therapy in NSCLC Patients. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 15(1):302-308. Doi: 10.37506/ijfmt.v15i1.13423.

BAB 6

Riset 6.1 Wulandari L, Soegiarto G, Febriani A, Fatmawati F, Sahrnun. 2020. Comparison of Detection of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Gene Mutation in Peripheral Blood Plasma (Liquid Biopsy) with Cytological Specimens in Lung Adenocarcinoma Patients. *Indian Journal of Surgical Oncology*, 12(Suppl 1):65-71. Doi: 10.1007/s13193-020-01046-1.



Pendahuluan

WHO membagi kanker paru menjadi dua kelas berdasarkan pada biologi, terapi, dan prognosis, yaitu *small cell carcinoma 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 atas nonskuamosa 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 1

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 memengaruhi 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 memengaruhinya. Ada faktor risiko yang “tidak dapat dikendalikan” (seperti usia, jenis kelamin, riwayat kanker keluarga), 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 paparan 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 paparan faktor lingkungan.⁴

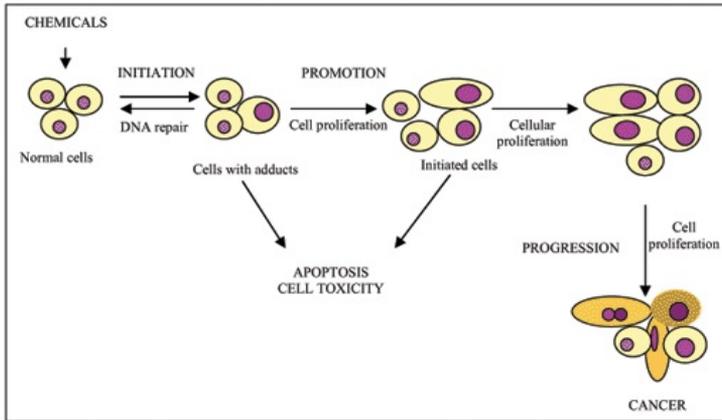
Tumor initiation (inisiasi) terjadi akibat kerusakan genetik pada sel normal secara ireversibel. Selama proses sintesis DNA, karsinogen maupun jejas kronis dapat menyebabkan perubahan/kelainan pada struktur DNA yang akhirnya akan menyebabkan mutasi. Perubahan

dan gangguan struktur DNA ini kemudian mengaktifasi 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 terinisiasi (*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 menghindari dari apoptosis. Biasanya proses ini dimediasi melalui aktivasi gen proto-onkogen maupun inaktivasi gen *tumor suppressor* yang berlebihan dan tidak terkendali.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.⁴

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 Columbus memperkenalkan tembakau ke Spanyol. Pada mulanya orang merokok dengan cara memakai pipa yang menyeru 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 mengkampanyekan berbagai upaya untuk mengurangi akibat kebiasaan merokok yang semuanya 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

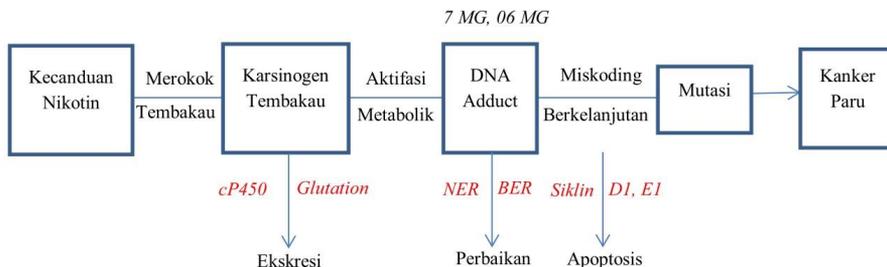
rokok memiliki peranan dalam pertumbuhan kanker pada manusia, terutama kanker paru-paru. Radikal bebas yang dihasilkan selama proses autooksidasi polifenol dalam cairan saliva para perokok sangat krusial terhadap tahap inisiasi kanker mulut, faring, laring, dan esofagus. Merokok juga dapat menyebabkan oksidasi glutathion (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 enzimatis. Demikian pula zat karsinogen yang berasal dari rokok, oleh sitokrom enzim P-450 dimetabolisasi agar dapat dengan mudah diekskresikan. Enzim lain seperti lipooksigenase, siklooksigenase, myeloperoksidase, dan monoamino oksidase juga turut terlibat meski lebih jarang. Berikutnya oleh glutathion, sulfatase, atau uridin-5-difosfat-glukuronosiltransferase (U5'DPGT) 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 hidrosilasi dari karbon yang berdekatan dengan gugus N-nitroso (α -hidrosilase). 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

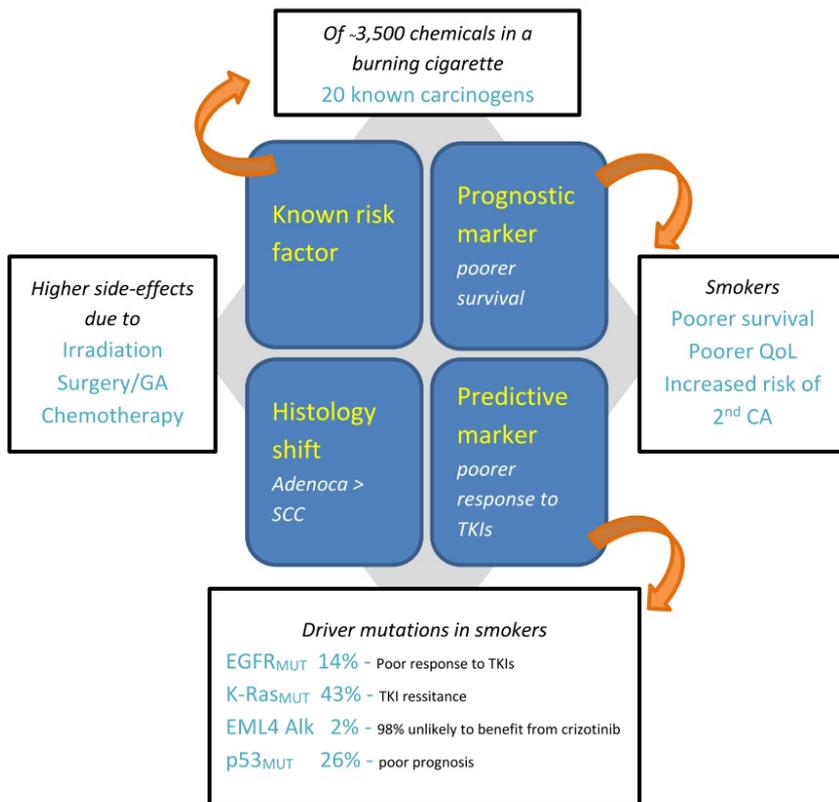


Gambar 1.2 Hubungan antara kecanduan nikotin dan kanker paru melalui karsinogen merokok tembakau dan karsinogenesis.

7-MG, 06-MG = 7-methylguanine, 06-methylguanine; DNA = dioribonucleic acid; NER = nucleoside excision repair; BER = base excision repair.¹¹

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. Risiko 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*.⁸

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 untaian 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 kenyatannya, 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 pernapasan, dan saluran kemih; 5. *Transcoelomic*, yaitu sel kanker yang menyebar dengan cara menembus permukaan peritoneal, perikardial, pleura, atau ruang subaraknoid; 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 berikut.

1. Detachment

Agar dapat bermetastasis, sel kanker harus memiliki kemampuan untuk lepas dari massa tumor. Terdapat perlekatan antarsel 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 antarsel. 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

2. 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 atas 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

3. 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

4. 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 antitumor tubuh.¹⁷

5. 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

6. 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 mikrometastases apabila tidak mampu tumbuh. Mikrometastases 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 permeabel, sehingga memungkinkan sel untuk memasuki sirkulasi dengan mudah dan menyebabkan metastasis. Terdapat mediator penting lain dalam angiogenesis, yakni *hypoxic 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 SCLC.²⁰⁻²²

REFERENSI

1. World Health Organization. 2018. Cancer. Available at: https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1 (Accessed: 25 June 2020).
2. Infodatin Tuberkulosis 2018. 2018. Kementerian Kesehatan RI.
3. Kumar V, Cotran R. and Robbins S. 1995. Buku Ajar Patologi I. 4th edn. Jakarta: EGC.
4. Zaini J and Hudoyo A. 2014. Kanker paru pada bukan perokok. *Journal of the Indonesian Medical Association*, 64(3):148–153.
5. Forouzanfar MH, et al. 2016. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31679-8.
6. Wulandari L, et al. 2018. Evaluation of Patients with Lung Cancer Treated with Epidermal Growth Factor Receptor–Tyrosine Kinase Inhibitor. *Asian Journal of Oncology*, 04(02):048–053. doi: 10.1055/s-0038-1676872.
7. Mulyadi. 2008. Rokok dan Epidemiologi Kanker Paru. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, 2:109–112. Available at: <http://jurnal.unsyiah.ac.id/JKS/article/view/9445/7436>.
8. Furrukh M. 2013. Tobacco smoking and lung cancer perception-changing facts. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 13(3):345–358.

9. Walser T, et al. 2008. Smoking and lung cancer: The role of inflammation. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 5(8):811–815. doi: 10.1513/pats.200809-100TH.
10. Fitria et al. 2013. Merokok dan Oksidasi DNA. *Sains Medika*, 5(2):121–127. doi: 10.20473/ijph.v11i1.2016.78-88.
11. Hecht, S. 1999. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 91:1194–1210.
12. World Health Organization. 2014. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: World Health Organization.
13. Ramzis C, Kumar V. and Tuccercoln. 1999. *Breast Cancer, Pathologic Basic of Disease*. Internatio. New York: WB Saunders.
14. Houle B, Rochette-Egly C. and Bradley WEC. 1993. Tumor-suppressive effect of the retinoic acid receptor β in human epidermoid lung cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. National Academy of Sciences, 90(3):985–989. doi: 10.1073/pnas.90.3.985.
15. Takahashi K, et al. 2007. Clonal and parallel evolution of primary lung cancers and their metastases revealed by molecular dissection of cancer cells. *Clinical Cancer Research*. Clin Cancer Res, 13(1):111–120. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0659.
16. Doebele RC, et al. 2012. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naive nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. NIH Public Access, 118(18):4502–4511. doi: 10.1002/cncr.27409.
17. Febriani A and Furqon A. 2018. Metastasis Kanker Paru. *Jurnal Respirasi*, 4(3):94–101.
18. Gold KA, et al. 2011. The BATTLE to personalize lung cancer prevention through reverse migration. *Cancer Prevention Research*. NIH Public Access, pp. 962–972. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0232.
19. Cheng L, et al. 2012. Molecular pathology of lung cancer: Key to personalized medicine. *Modern Pathology*. Mod Pathol, 25(3):347–369. doi: 10.1038/modpathol.2011.215.

20. Gold KA, Wistuba II. and Kim ES. 2012. New strategies in squamous cell carcinoma of the lung: Identification of tumor drivers to personalize therapy. *Clinical Cancer Research*. NIH Public Access, 18(11):3002–3007. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2055.
21. Herbst RS, Heymach JV and Lippman SM. 2008. Molecular origins of cancer: Lung cancer. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, pp. 1367–1380. doi: 10.1056/NEJMra0802714.
22. Oliveira PA, et al. 2007. Chemical carcinogenesis. *Analisis da Academia Brasileira de Ciências*, 79(4):593–615.

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.¹

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 limfatik mediastinal. Sekitar 40% dari semua nodul yang dianggap ganas, justru menurut kriteria CT dianggap jinak tergantung pada populasi pasien. Spesifitas dari metode ini juga dapat dipengaruhi oleh faktor klinis seperti adanya pneumonitis paskaobstruksi. 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 limfatik 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.¹³ 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 limfatik 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

Angka kematian yang terjadi akibat kasus kanker paru cukup besar. Penelitian-penelitian terus dilakukan untuk mengembangkan terapi yang dapat memperbaiki *outcome* pada penderita kanker paru.

1. *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

a. Manajemen gejala

Saat didiagnosis, 84% pasien dengan prognosis buruk menderita penyakit stadium lanjut atau metastasis.¹⁷ 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 distres fisik. Dispnea merupakan gejala paling umum pada kanker paru yang telah menjadi bahan penelitian mulai dari deskriptif sampai farmakologi²¹ dan nonfarmakologi.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 memengaruhi 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 memengaruhi 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.

b. 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 mempekerjakan 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.¹⁴

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 terdiagnosis 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, respons 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.

c. 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 American Society of Clinical Oncology juga menguatkan bahwa kualitas hidup merupakan 1 dari 3 titik akhir dari uji klinis untuk kanker selain keselamatan dan respons 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.⁴¹</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.¹⁴

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.

d. 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, namun 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 respons 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

e. 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 respons 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.⁵³ 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

- 2. *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 respons objektifnya sebesar 46% dan median waktu *survival*-nya sembilan bulan. Respons 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).⁶²

- 3. *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 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 nonplatinum 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* pada metastasis *Non-Small-Cell Lung Cancer* (NSCLC).⁶²

Era	Chemotherapy	Median Survival (mo)	One-Year Survival (%)	Two-Year Survival (%)
BSC, 1970-1980		4-5	15	2-3
Generasi ke-1, 1970-1980	Agen tunggal, 1960an:	4-5	10-15	2-3
	1. Nitrogen mustard			
	2. Cyclophosphamide			
	3. Vinblastine			
	4. Methotrexate			
	5. Doxorubicin			
Regimen serupa MOPP, 1970an				
	1. CAMP			
	2. MACC			
Generasi ke-2, 1980-1995	Cisplatin plus:	7	25	6-7
	1. Vinblastine			
	2. Vindesine			
	3. Etoposide			
	4. Mitomycin			
	5. Ifosfamide			
6. Doxorubicin/ cyclophosphamide				
Generasi ke-3, 1995-2005	Cisplatin atau carboplatin plus:	8-10	40	12-15
Generasi ke-3, 2005+	1. Vinorelbine	12-13	50-55	20-25
	2. Paclitaxel			
	3. Docetaxel			
	4. Gemcitabine			
	5. Pemetrexed			

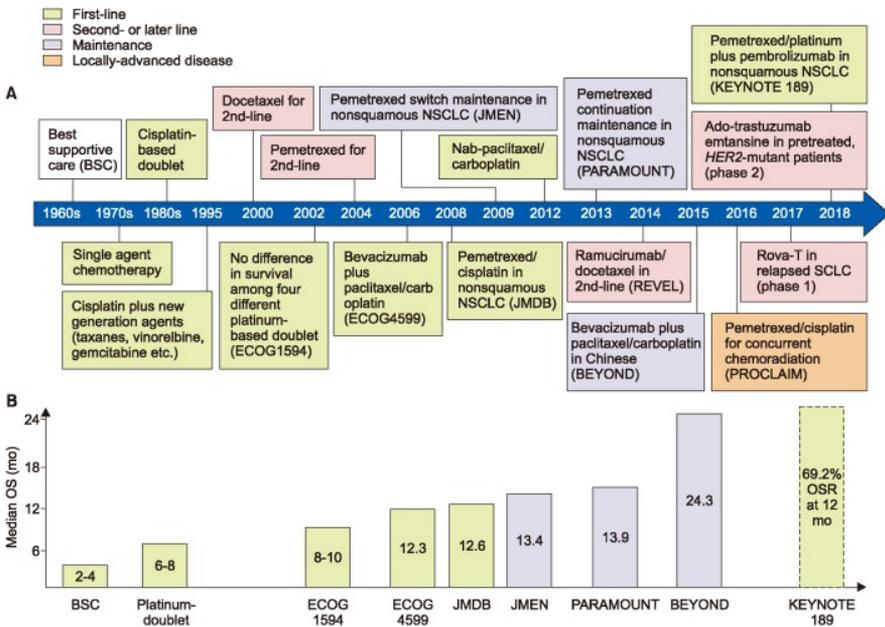
BSC: *best supportive care*; MOPP: *mechlorethamine, vincristine, procarbazine*, dan *prednisone*; CAMP: *cyclophosphamide, doxorubicin, methotrexate*, dan *procarbazine*; MACC: *methotrexate, adriamycin, cyclophosphamide*, dan *lomustine*.

Agen 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. Oleh 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.⁷³ Dalam sebuah percobaan JMDB fase 3, *pemetrexed* menunjukkan manfaat klinis pada histologi sel non-skuamosa daripada sel skuamosa,⁷⁵ 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 nonskuamosa. Dalam penelitian ini, median tingkat OS yang mendapat terapi *pemetrexed* lebih tinggi dibanding yang tidak mendapat terapi pemeliharaan (13,4 bulan vs 10,6 bulam; *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.^{77,78} 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*.⁷⁹

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 *survival* 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.⁸⁰ 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%⁸¹ menjadi 10 hingga 12 bulan dan 45% hingga 50%.^{75,82}

REFERENSI

1. Witschi H. 2001. Profiles in Toxicology: A Short History of Lung Cancer. *Toxicological Sciences*, 64:4–6.
2. Adler I. 1912. Primary Malignant Growths of The Lungs and Bronchi. New York: Longmans, Green, and Company.

3. Doll R, Hill AB. 1950. Smoking and carcinoma of the lung. *BMJ*, 2:739–748.
4. U.S. Public Health Service. 1964. Surgeon General’s advisory committee on smoking and health. Washington, DC: U.S. Government Printing Office. Publication No. 1103.
5. Spiro SG dan Silvestri GA. 2005. One Hundred Years of Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med*, 172:523–529.
6. Bach P, Kelly M, Tate R, McCorry D. 2003. Screening for lung cancer: a review of the literature. *Chest*, 123:72S–82S.
7. Henschke C, McCauley D, Yankelevitz D, Naidich D, McGuinness G, Miettinen O, Libby D, Pasmantier M, Koizumi J, Altorki N, et al. 1999. Early lung cancer detection project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet*, 354:99–105.
8. Swensen S, Jett J, Sloan J, Midthun D, Hartman T, Sykes A, Aughenbaugh G, Zink F, Hillman S, Noetzel G, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. 2002. *Am J Respir Crit Care Med*, 165:508–513.
9. Diederich S, Wormanns D, Semik M, Thomas M, Lenzen H, Roos N, Heinde W. 2002. Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology*, 222:773–781.
10. Toloza E, Harpole L, McCrory DC. 2003. Non-invasive clinical staging of nonsmall cell lung cancer: radiographic and clinical evaluation of intraand extra-thoracic disease. *Chest*, 123(1 Suppl):137s–146s.
11. Silvestri GA, Tanoue LT, Margolis ML, Barker J, Detterbeck F. 2003. The noninvasive staging of non-small cell lung cancer: the guidelines. *Chest*, 123:147s–156s.
12. McCloud TC, Bourgouin PM, Greenberg RW, Kosiuk JP, Templeton PA, Shepard JO, Moore EH, Wain JC, Mathisen DJ, Grillo H. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling. *Radiology* 1992; 182:319–323.

13. Nolop K, Rhodes C, Brudin L, Beaney R, Kraus Z, Jones T, Hughes J. 1987. Glucose utilization in vivo by human pulmonary neoplasms. *Cancer*, 60:2682–2689.
14. Molassiotis A, Uytterlinde W, Hollen PJ, Sarna L, Palmer P, Krishnasamy M. 2015. Supportive Care in Lung Cancer: Milestones Over the Past 40 Years. *J Thorac Oncol*, 10:10–18.
15. Kaasa S, Mastekaasa A, Lund E. 1989. Prognostic factors for patients with inoperable non-small cell lung cancer, limited disease. The importance of patients' subjective experience of disease and psychosocial well-being. *Radiother Oncol*, 15:235–242.
16. Cella DF, Orofiamma B, Holland JC, et al. 1987. The relationship of psychological distress, extent of disease, and performance status in patients with lung cancer. *Cancer*, 60:1661–1667.
17. Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. 2008. The International Epidemiology of Lung Cancer: Geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol*, 3:819–831.
18. Maguire R, Papadopoulou C, Kotronoulas G, Simpson MF, McPhelim J, Irvine L. 2013. A systematic review of supportive care needs of people living with lung cancer. *Eur J Oncol Nurs*, 17:449–464.
19. Joyce M, Schwartz S, Huhmann M. 2008. Supportive care in lung cancer. *Semin Oncol Nurs*, 24:57–67.
20. Brown ML, Carrieri V, Janson-Bjerklie S, Dodd MJ. 1986. Lung cancer and dyspnea: The patient's perception. *Oncol Nurs Forum*, 13:19–24.
21. Pinna MA, Bruera E, Moralo MJ, Correias MA, Vargas RM. 2013. A randomized crossover clinical trial to evaluate the efficacy of oral transmucosal fentanyl citrate in the treatment of dyspnea on exertion in patients with advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care* [Epub ahead of print].
22. Yorke J, Brettle A, Molassiotis A. 2012. Nonpharmacological interventions for managing respiratory symptoms in lung cancer. *Chron Respir Dis*, 9:117–129.

23. Schofield P, Ugalde A, Gough K, et al. 2013. A tailored, supportive care intervention using systematic assessment designed for people with inoperable lung cancer: A randomised controlled trial. *Psychooncology*, 22:2445–2453.
24. Gift AG, Jablonski A, Stommel M, Given CW. 2004. Symptom clusters in elderly patients with lung cancer. *Oncol Nurs Forum*, 31:202–212.
25. Molassiotis A, Lowe M, Blackhall F, Lorigan P. 2011. A qualitative exploration of a respiratory distress symptom cluster in lung cancer: Cough, breathlessness and fatigue. *Lung Cancer*, 71:94–102.
26. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. 2010. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 363:733–742.
27. Jacobsen J, Jackson V, Dahlin C, et al. 2011. Components of early outpatient palliative care consultation in patients with metastatic nonsmall cell lung cancer. *J Palliat Med*, 14: 459–464.
28. Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A, et al. 2012. Patients' expectations about effects of chemotherapy for advanced cancer. *N Engl J Med*, 367:1616–1625.
29. Melosky B. 2012. Supportive care treatments for toxicities of anti-egfr and other targeted agents. *Curr Oncol*, 19(suppl 1):S59–S63.
30. Pao W, Girard N. 2011. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*, 12:175–180.
31. Zhang L, Gao G, Li X, et al. 2012. Association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) and toxicity of advanced non-small-cell lung cancer patients treated with chemotherapy. *PLoS One*, 7:e48350.
32. Ryan LS. Lung cancer: Psychosocial implications. *Semin Oncol Nurs* 1987;3:222–227.
33. Saunders JM, McCorkle R. 1987. Social support and coping with lung cancer. *West J Nurs Res*, 9:29–42.

34. Knudsen N, Block K, Schulman S. 1989. Malignant pleural mesothelioma. *Oncol Nurs Forum*, 16:845–851.
35. LoConte NK, Else-Quest NM, Eickhoff J, Hyde J, Schiller JH. 2008. Assessment of guilt and shame in patients with non-small-cell lung cancer compared with patients with breast and prostate cancer. *Clin Lung Cancer*, 9:171–178.
36. Chapple A, Ziebland S, McPherson A. 2004. Stigma, shame, and blame experienced by patients with lung cancer: Qualitative study. *BMJ*, 328:1470.
37. Cataldo JK, Brodsky JL. 2013. Lung cancer stigma, anxiety, depression and symptom severity. *Oncology*, 85:33–40.
38. Carlsen K, Jensen AB, Jacobsen E, Krasnik M, Johansen C. 2005. Psychosocial aspects of lung cancer. *Lung Cancer*, 47:293–300.
39. Steinberg T, Roseman M, Kasymjanova G, et al. 2009. Prevalence of emotional distress in newly diagnosed lung cancer patients. *Support Care Cancer*, 17:1493–1497.
40. Brown DJ, McMillan DC, Milroy R. 2005. The correlation between fatigue, physical function, the systemic inflammatory response, and psychological distress in patients with advanced lung cancer. *Cancer*, 103:377–382.
41. US Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research Guidance for industry. 2006. Patient-reported outcome measures: Use in medical product development to support labeling claims: Draft guidance. *Health Qual Life Outcomes*, 4:79.
42. Karnofsky DA, Burchenal JH. 1949. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In MacLeod CM (Ed), *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. Symposium, Microbiology Sections, New York Academy of Medicine. New York, NY: Columbia University Press, pp 191–205.
43. Johnson JR, Temple R. 1985. Food and drug Administration requirements for approval of new anticancer drugs. *Cancer Treat Rep*, 69:1155–1159.

44. Outcomes Working Group, Health Services Research Committee, American Society of Clinical Oncology. 1996. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J Clin Oncol*, 14:671–679.
45. Gralla RJ. 2012. Coming of age for monitoring quality of life and patient-reported outcomes. *J Thorac Oncol*, 7:8–9.
46. Donovan K, Sanson-Fisher RW, Redman S. 1989. Measuring quality of life in cancer patients. *J Clin Oncol*, 7:959–968.
47. Montazeri A, Gillis CR, McEwen J. 1998. Quality of life in patients with lung cancer: A review of literature from 1970 to 1995. *Chest*, 113:467–481.
48. US Department of Health, Education and Welfare. 1964. *Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service (Publication No. 1103)*. Washington, DC.
49. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, et al. 2008. *Treating Tobacco Use and Dependence; 2008 Update. Clinical Practice Guideline*. Rockville: US Public Health Service.
50. US Department of Health and Human Services. 2020. *The health consequences of smoking—50 years of progress: A report of the Surgeon General*, Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services. <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/#fullreport>. Diakses Oktober 9, 2020.
51. McCorkle R, Benoliel J, Donaldson G, Georgiadou F, Moinpour C, Goodell B. 1989. A randomized clinical trial of home nursing care for lung cancer patients. *Cancer*, 64:1375–1382.
52. Chan CW, Richardson A, Richardson J. 2011. Managing symptoms in patients with advanced lung cancer during radiotherapy: Results of a psychoeducational randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage*, 41:347–357.
53. Zimmermann C, Swami N, Krzyzanowska M, et al. 2014. Early palliative care for patients with advanced cancer: A cluster-randomised controlled trial. *Lancet*, 383:1721–1730.

54. Porter LS, Keefe FJ, Garst J, et al. 2011. Caregiver-assisted coping skills training for lung cancer: Results of a randomized clinical trial. *J Pain Symptom Manage*, 41:1–13.
55. Krishnasamy M, Ugalde A, Carey M, Duffy M, Dryden T. 2011. Patient expectations and preferences for follow-up after treatment for lung cancer: A pilot study. *Eur J Oncol Nurs*, 15:221–225.
56. Sandeman G, Wells M. 2011. The meaning and significance of routine follow-up in lung cancer—a qualitative study of patients' experiences and interpretations. *Eur J Oncol Nurs*, 15:339–346.
57. Plant H, Moore S, Richardson A, Cornwall A, Medina J, Ream E. 2011. Nurses' experience of delivering a supportive intervention for family members of patients with lung cancer. *Eur J Cancer Care*, 20:436–444.
58. Karnofsky DA. 1948. Chemotherapy of neoplastic disease; agents of clinical value. *N Engl J Med*, 239(8):299-305.
59. Karnofsky D, Abelmann W, Craver L, et al. 1948. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*, 1:634–656.
60. Green RA, Humphrey E, Close H, Patno ME. 1969. Alkylating agents in bronchogenic carcinoma. *Am J Med*, 46:516–525.
61. Karnofsky DA, Craver LF, Rhoads CP, Abels JC. 1947. Evaluation of methyl-*bis* (β -chloroethyl) amine hydrochloride and *tris* (β -chloroethyl) amine hydrochloride (nitrogen mustards) in treatment of lymphomas, leukemia and allied diseases. In: Moulton FR, editor. *Approaches to Tumor Chemotherapy*. Washington (DC): American Association for the Advancement of Science, pp. 319–346.
62. Noonan KL, Ho C, Laskin J, Murrain N. 2015. The Influence of the Evolution of First-Line Chemotherapy on Steadily Improving Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Clinical Trials. *J Thorac Oncol*, 10:1523–1531.
63. Li MC. 1960. Current Status of Cancer Chemotherapy. *J Natl Med Assoc*, 52(5):315–320.

64. Sarder A, Rabbani Md G, Chowdury AHK, Mahbub-E-Sobhani. 2015. Molecular Basis of Drug Interactions of Methotrexate, Cyclophosphamide and 5-Fluorouracil as Chemotherapeutic Agents in Cancer. *Biomed Res Ther*, 2(2): 196–206.
65. Devita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP. 1970. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med*, 73:881–895.
66. Bitran JD, Desser RK, DeMeester TR, et al. 1976. Cyclophosphamide, adriamycin, methotrexate, and procarbazine (CAMP)–effective four-drug combination chemotherapy for metastatic non-oat cell bronchogenic carcinoma. *Cancer Treat Rep*, 60:1225–1230.
67. Chahinian PA, Arnold DJ, Cohen JM, et al. 1977. Chemotherapy for bronchogenic carcinoma. Methotrexate, doxorubicin, cyclophosphamide, and lomustine. *JAMA*, 237:2392–2396.
68. Anonymous. 1995. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*, 311:899-909.
69. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. 2002. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 346:92-8.
70. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. 1986. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 4:702–709.
71. Rapp E, Pater JL, Willan A, et al. 1988. Chemotherapy can prolong survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer—report of a Canadian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*, 6:633–641.
72. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. 1986. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 4:702–709.
73. Anonymous. 1995. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a metaanalysis using updated data on individual patients

- from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ*, 311:899–909.
74. Bonomi P, Kim K, Fairclough D, et al. 2000. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: results of an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol*, 18:623–631.
 75. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. 2008. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 26:3543-51.
 76. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. 2009. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*, 374:1432-40.
 77. Wu YL, Lee JS, Thongprasert S, Yu CJ, Zhang L, Ladrera G, et al. 2013. Intercalated combination of chemotherapy and erlotinib for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer (FASTACT-2): a randomised, double-blind trial. *Lancet Oncol*, 14:777-86.
 78. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. 2018. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 378: 2078-92.
 79. Lee SH. 2019. Chemotherapy for Lung Cancer in the Era of Personalized Medicine. *Tuberc Respir Dis*, 82:179-189.
 80. Le Chevalier T, Brisingand D, Douillard JY, et al. 1994. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol*, 12:360–367.

81. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. 2002. Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 346:92-98.
82. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. 2009. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol*, 27:1227-1234.

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 respons 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 subtipenya, 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 dua faktor prognostik utama yaitu, tahapan atau stadium dan pengobatan. Respons 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 IIIB 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 IIIB 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 respons 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.

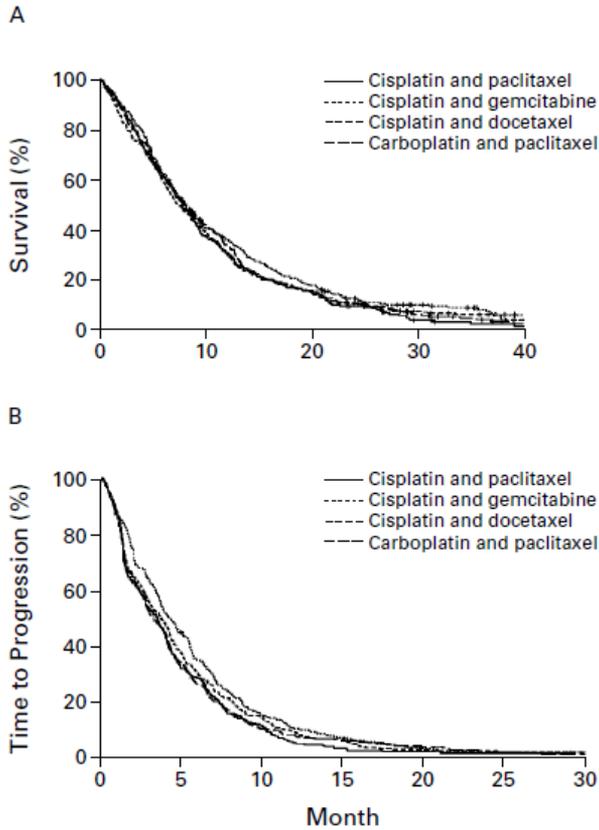
Kelompok tersebut melakukan uji klinis acak untuk membandingkan kemampuan dari tiga rejimen yang umum digunakan dengan rejimen referensi *cisplatin* dan *paclitaxel*. Tujuan utama dari penelitian ini adalah untuk membandingkan *overall survival* pada pasien NSCLC yang diobati dengan *cisplatin* dan *gemcitabine*, *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.¹⁸

Klasifikasi variable
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/m ² lebih dari 24 jam pada hari 1 Cisplatin, 75 mg/m ² pada hari 2 Siklus 3 minggu
Cisplatin plus gemcitabine Gemcitabine, 1000mg/m ² pada hari 1, 8, dan 15 Cisplatin, 100 mg/m ² pada hari 1 Siklus 4 minggu
Cisplatin plus docetaxel Docetaxel, 75 mg/m ² pada hari 1 Cisplatin, 75 mg/m ² pada hari 1 Siklus 3 minggu
Carboplatin plus paclitaxel Paclitaxel, 225 mg/m ² dengan periode lebih dari 3 jam pada hari 1 Carboplatin, AUC 6.0 mg/ml/menit pada hari 1 Siklus 3 minggu

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.¹⁸

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.¹⁸

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 Response	<1	1	<1	<1	<1
Partial Respons	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 respons 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% CI) - %	31 (26-36)	36 (3.1-4.2)	31 (26-36)	34 (29-40)	33 (30-36)
2 tahun (95% CI) - %	10 (5-12)	13 (7-15)	11 (7-14)	11 (7-14)	11 (8-12)
Progression free survival (95% CI) - mo	3.4 (2.8-3.9)	4.2 (3.7-4.8)†	3.7 (2.9-4.2)	3.1 (2.8-3.9)	3.6 (3.3-3.9)

* Persentase mungkin tidak berjumlah 100 karena pembulatan, CI menunjukkan interval kepercayaan. †P = 0,001 dengan uji log-rank untuk perbandingan dengan cisplatin dan paclitaxel

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 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 respons 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.¹

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)	

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.¹

Kondisi Fisik	n (%)		P
	Kelompok I	Kelompok II	
Siklus kedua			
Respons 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			
Respons 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)	

* $p < 0.05$

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%. Di samping 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.¹

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)	

Hasil studi Wulandari 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

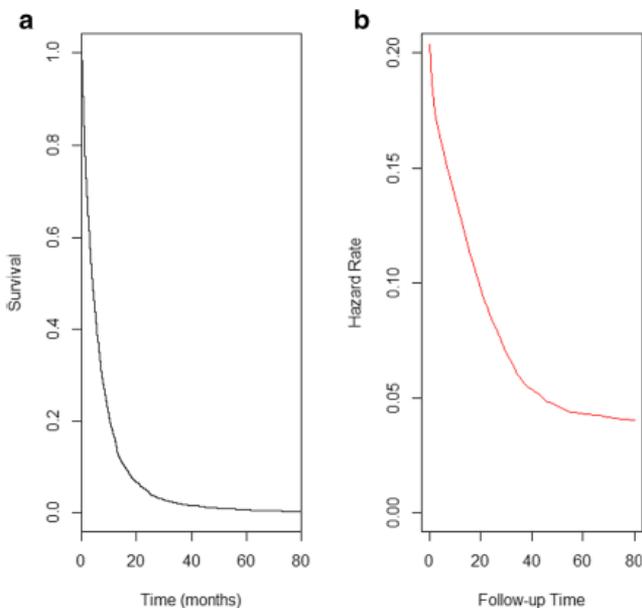
KEMANDEKAN KEMOTERAPI UNTUK KANKER PARU

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. Respons untuk kemoterapi berbasis platinum utama (*platinum-based first-line chemotherapy*) masih unggul meskipun toksisitasnya 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 dose* 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 2006.²³

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

REFERENSI

1. Wulandari L, Soegiarto G, Febriani A, Fatmawati F, Amran WS. 2021. Comparison between Vinorelbine-Carboplatin and Vinorelbine-Cisplatin in Stage III-IV EGFR Mutations-Negative NSCLC. *Asian J Oncol*, 8:15-21. Doi: 10.1055/s-0041-1730255.
2. Society AC. 2016. Cancer Facts & Figure 2016. In. Atlanta: America Cancer Society.
3. World Health Organization (WHO). 2017. Cancer: Fact sheet. (cited 2017 Jul 16). Available from: <http://www.who.int/mediacentre/fact-sheet/fs297/en/>.
4. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Berlayar J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. 2015. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clinique*, 65:87-108.
5. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. 2011. Cancer statistic, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer death. *CA Cancer J Clinique*, 61:212-236.
6. Schiller JH, et al. 2002. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small lung cancer. *N Engl J Med*, 346:92-98.
7. Heuvers M, Hegmans J, Strickers B, Aerts J. 2012. Improving lung cancer survival; time to move on. *BMC Pulmonary Medicine*, 12:77.
8. Sugimura H, Yang P. 2006. Long-term survivorship in lung cancer: a review. *Chest*, 129:1088-1092.
9. Kris G. 1988. Peaks, Valley, and Plateaus in Small Cell Lung Cancer, *Cancer Investigation*, 6:6, 743-744.
10. George TK, Fitzgerald D, Brown BS, et al. 1986. Long term survival in limited-stage small cell lung carcinoma. *Cancer*, 58:1193-1198.

11. Cosaert J, Quoix E. 2002. Platinum drugs in the treatment of non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*, 87(8):825-833.
12. Jett JR, Schild SE, Keith RL, Kesler KA. 2007. Treatment of non small Cell lung Cancer Stage IIIB; ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *CHEST*, 132(3):266S-276S.
13. Robinson LA, Ruckdeschel JC, et al. 2007. Treatment of non small Cell lung Cancer Stage IIIA; ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *CHEST*, 132(3):243S-265S.
14. Rossi A, Di Mako M. 2006. Platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: optimal number of treatment cycle. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 16(6):653-660.
15. Bonomi P, Kim K, et al. 2000. Comparison of survival and quality of life in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with two dose levels of paclitaxel combined with cisplatin versus etoposide with cisplatin: Result Of an Eastern Cooperative oncology group trial. *Journal of clinical oncology*, 18(3):623.
16. Socinski MA, Crowell R, et al. 2007. Treatment of non small Cell lung Cancer Stage IV; ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *CHEST*, 132(3, Supplement):277S-289S.
17. One Y, Ohashi Y, et al. 2006. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine and cisplatin plus vinorelbine for Advance non small Cell lung Cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Annals of oncology*, 18(2):317-323.
18. Joan H.S, et al. 2002. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 346(2).
19. Anderson TM, Dickman PW, et al. 2011. Estimating and modeling cure in population-based Cancer studies within the framework of flexible parametric survival models. *BMC. Med Res Methodol*, 11:96.
20. Frytak S, Shaw JN, et al. 1988. Treatment toxicities in long-term Survivors of limited small Cell lung cancer. *Cancer Invest*, 6:000-000.

21. Belani C, et al. 2005. Randomized phase III trial comparing cisplatin-etoposide to carboplatin-paclitaxel in advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Annals of Oncology*, 16(7):1069-1075.
22. Arietta O, et al. 2013. Usefulness of serum Carcinoembryonik antigen (CEA) in evaluating response to chemotherapy in patient with advanced non small Cell lung Cancer: a prospective cohort study. *BMC Cancer*, 13:254-254.
23. Sanchez, Lizet et al. 2014. Is there a subgroup of long-term evolution among patients with advanced lung cancer?: Hints from the analysis of survival curves from cancer registry data. *BMC Cancer*, 14:933.
24. Rosell R, et al. 2002. Phase III Randomized trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non small-cell lung cancer: a Cooperative multinational Trials. *Annals of Oncology*, 13(10):1539-1549.
25. Bahl A, et al. 2006. Chemotherapy related toxicity in locally advanced non-small cell lung cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutic*, 2(1):14-16.

PENDAHULUAN

World Health Organization (WHO) membagi kanker paru menjadi dua kelas berdasarkan pada biologi, terapi, dan prognosis yaitu, *Small Cell Carcinoma 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 atas nonskuamosa 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.

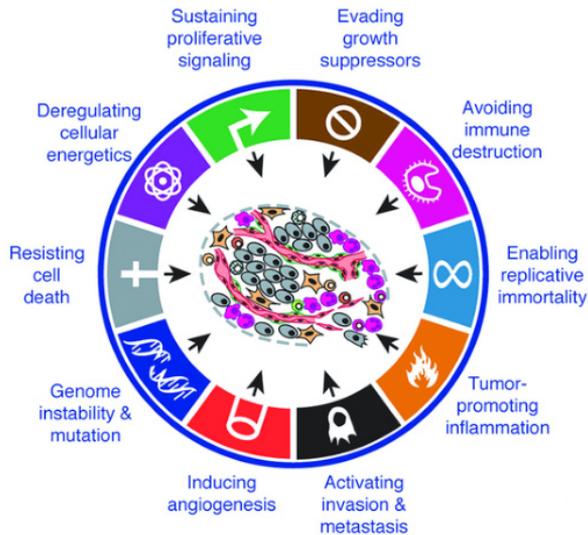
Pada tingkat genetik terdapat 4 gen yang ikut terlibat dalam perubahan perilaku tersebut antara lain, onkogen, *tumor suppressor gene*, *repairing DNA gene*, dan gen apoptosis.⁵ Adanya mutasi pada onkogen dan *tumor suppressor gene* dapat mengganggu kemampuan sel untuk memperbaiki DNA yang rusak dan 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

Perubahan yang terjadi pada gen (DNA) di dalam sel paru menyebabkan terjadinya multiplikasi sel yang cepat. Sel-sel abnormal ini kemudian membutuhkan perubahan gen/mutasi lain yang akan membuatnya berkembang menjadi kanker. Kanker yang tumbuh kemudian menghasilkan sitokin yang menstimulasi tumbuhnya pembuluh darah (angiogenesis). Pembuluh darah baru tersebut yang akan memberikan nutrisi ke sel kanker dan mendukung pertumbuhan dari massa.

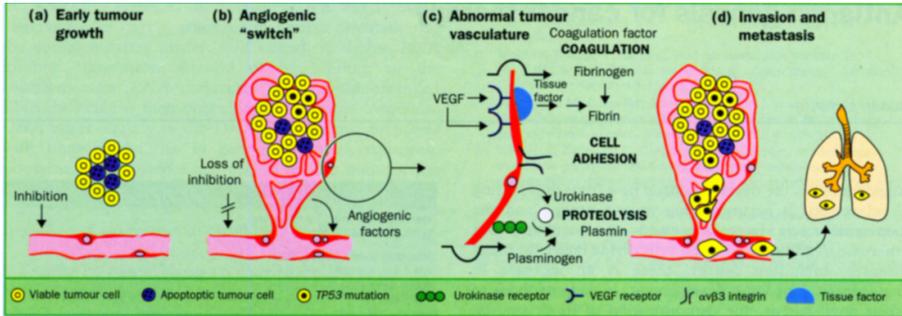
1. Angiogenesis

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.*⁷

Beberapa mekanisme angiogenesis antara lain, vaskulogenesis, tunas angiogenesis (*sprouting angiogenesis*), intususepsi, 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.



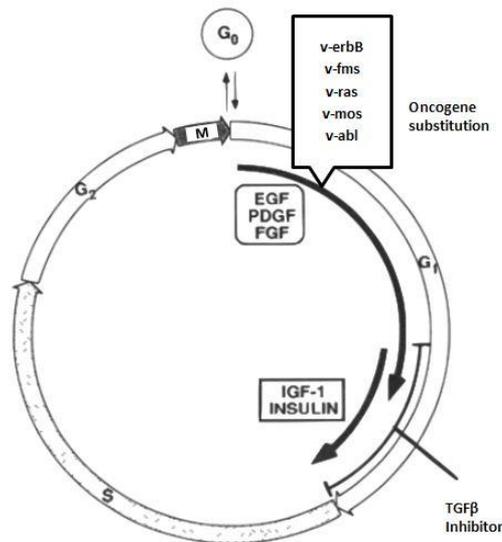
Gambar 4.2 Mekanisme angiogenesis tumor.¹¹

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 intususepsi dan *vasculogenic mimicry* ditemukan lebih sedikit terjadi pada proses angiogenesis. Intususepsi (*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 atas sel darah merah dan plasma darah.¹³ Mekanisme VM dapat menjadi sistem sirkulasi sekunder untuk sel tumor terlepas dari proses angiogenesis.

2. 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. Respons 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 di bawah 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



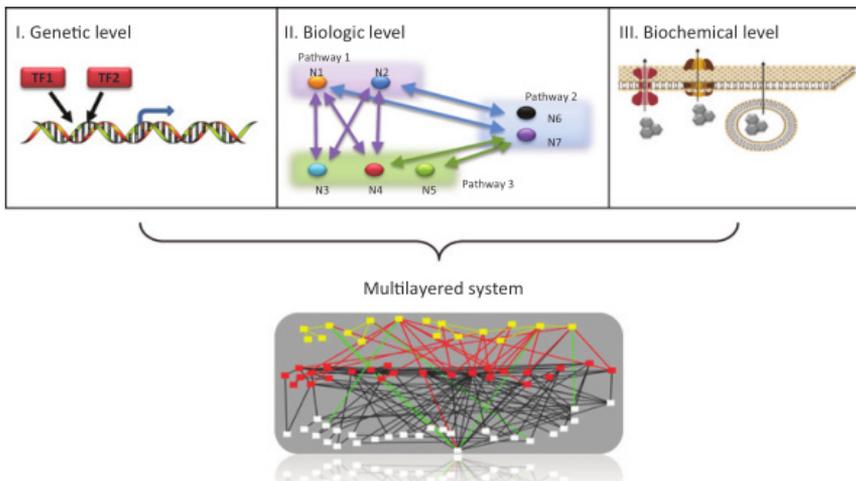
Gambar 4.3 Skema representasi persyaratan untuk tindakan terkoordinasi dari dua faktor pertumbuhan (GF) yang saling melengkapi untuk menginduksi proses sintesis DNA sel.¹⁸

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 atas empat reseptor *tyrosine kinase* (disebut ErbB-/EGFR-/HER-). Mutasi EGFR dalam domain kinase ditemukan setidaknya pada 10% pasien NSCLC.^{21,22}

3. Redundansi

Salah satu kendala utama untuk meningkatkan terapi kanker adalah kemampuan sel untuk mengompensasi gen/jalur yang ditargetkan. Ada banyak contoh yang menunjukkan bahwa redundansi berfungsi sebagai suatu mekanisme resistansi dengan implikasi klinis. Sistem seluler memiliki kemampuan luar biasa untuk bertahan dan beradaptasi dengan berbagai kondisi ekstrem, bahkan dalam kondisi normalnya. Secara umum, ada dua mekanisme kunci secara homeostasis yang bahkan sel normal pun dapat dengan kuat mengatur gangguan atau sinyal stres, 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.



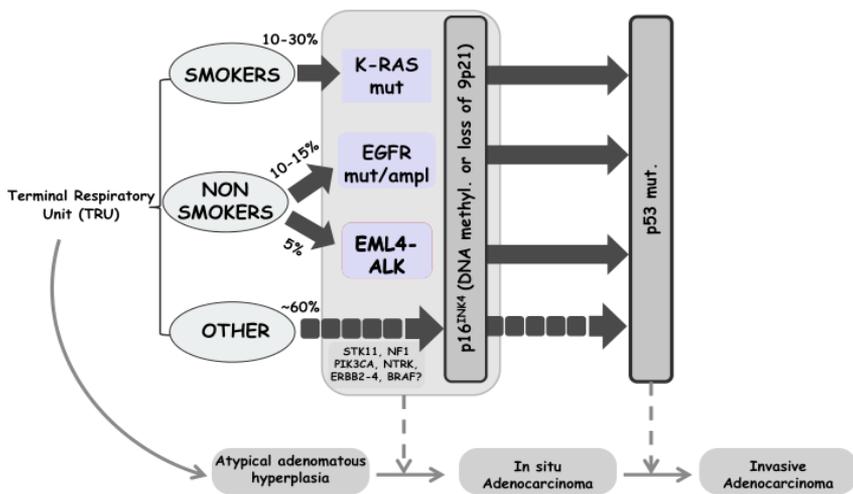
Gambar 4.4 Mekanisme Redundansi.²⁷

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 tiga 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 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.²⁶

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.²⁹

	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%

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 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.³³

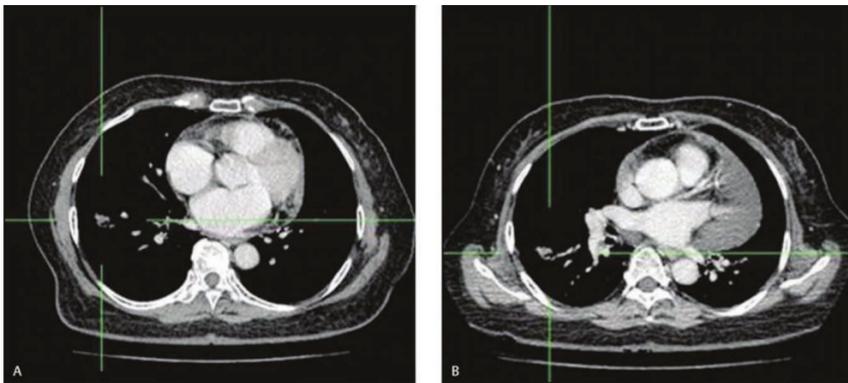
POTENSI TERAPI YANG TERSEDIA

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*.³⁴⁻³⁶ Salah satu studi tentang terapi tersebut telah dilakukan oleh Wulandari 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 nonhematologis, tetapi semuanya secara umum masih dapat ditoleransi.³⁷

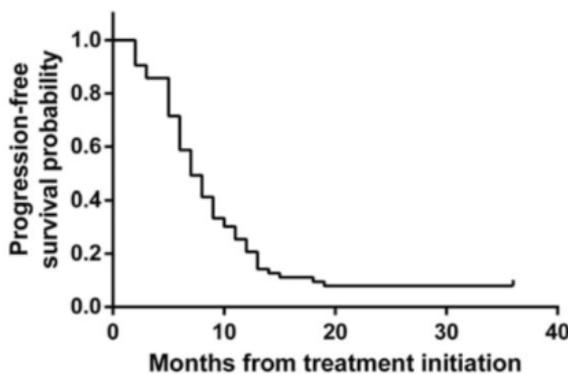
Beberapa tahun belakangan, terapi target makin banyak dipilih sebagai terapi kanker paru utamanya pada penderita NSCLC stadium lanjut dengan mutasi EGFR. Penggunaan EGFR *tyrosine kinase inhibitor* (TKI) seperti *gefitinib* dan *erlotinib*, menunjukkan aktivitas antitumor yang baik pada penderita. Di Indonesia, salah satu studi yang meneliti hal tersebut telah dilakukan oleh Wulandari dkk., di tahun 2018, yang bertujuan untuk mengevaluasi *progression-free survival* (PFS), *overall survival* (OS), dan respons 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 respons objektif yang baik, seperti yang terlihat pada salah satu

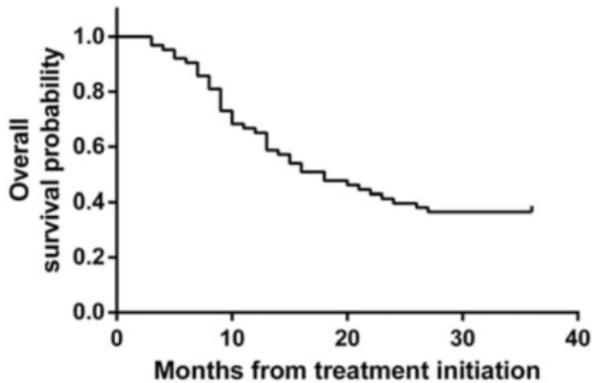
pasiennya (SRU), sebagai representasi pasien dengan respons klinis yang ditunjukkan pada Gambar 4.6. Pada Gambar 4.7 dapat dilihat nilai PFS selama 8,3 bulan (95% *confidence interval* [CI]: 6,50–10,2) dan pada Gambar 4.8 nilai OS selama 16 bulan (95% CI: 11,9–20,2).³⁸ *Quality of life* (Eq-5d) membaik atau tetap stabil pada kebanyakan pasien. *Gefinitib* 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 Respons objektif untuk *gefinitib* di salah satu pasien penelitian. (a) menunjukkan kondisi sebelum pengobatan. (b) evaluasi 2 bulan setelah pemberian *gefinitib*.⁴⁰



Gambar 4.7 PFS dari salah satu pasien penelitian.⁴⁰



Gambar 4.8 OS dari salah satu pasien penelitian.⁴⁰

Tabel 4.2 Efek samping yang timbul.⁴⁰

Efek samping	Tingkat (grade); 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)
Alopekia	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)
Melena	1 (1,6)

ALT; alanine transaminase, AST; aspartate transaminase.

REFERENSI

1. Gridelli C, De Marinis F, Di Maio M, Cortinovis D, Cappuzzo F, Mok T. 2011. Gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutation: Review of the evidence. *Lung Cancer*, 71(3): 249-257.

2. Zhang Z, Stiegler AL, Boggon TJ, Kobayashi S, Halmos B. 2010. EGFR-mutated lung cancer: a paradigm of molecular oncology. *Oncotarget*, 1(7):497-514.
3. VandenBussche CJ, Illei PB, Lin M-T, Ettinger DS, Maleki Z. 2014. Molecular alterations in non-small cell lung carcinomas of the young. *Hum Pathol*, 45(12):2379-2387.
4. Han B, Tjulandin S, Hagiwara K, Normanno N, Wulandari L, Laktionov K, et al. 2017. EGFR mutation prevalence in Asia-Pacific and Russian patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma and non-adenocarcinoma histology: The IGNITE study. *Lung Cancer*, 113:37-44.
5. Kusuma, G, dkk. 2010. Peranan Retinoid, Kalsium, Dan Vitamin D Untuk Pencegahan Kanker Payudara. Udayana University Press.
6. Cooper, GM. 2000. *The cell: a molecular approach*. 2nd Edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates.
7. Hanahan D and Weinberg RA. 2011. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, 144: 646-74.
8. Fatmawati F, dkk. 2018. Tumor Angiogenesis. *Jurnal Respirasi*, 4(3): 102-109.
9. Carmeliet P. 2000. Mechanism of angiogenesis and arteriogenesis. *Nat Med*, 6: 389-395.
10. Carmeliet P, Jain RK. 2000. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature*, 407: 249-257.
11. Harris A. 1997. Antiangiogenesis for Cancer Therapy. *Lancet*, 349(2): 13-15.
12. Hwang C, et al. 2010. Angiogenesis Inhibitors in The Treatment of Prostate Cancer. *Journal of Hematology and Oncology*, 3:26-38.
13. Folkman J. 2008. Tumor Angiogenesis: From Bench to Bedside. In: Marmé D and Fusenig N, (Eds.). *Tumor Angiogenesis: Basic Mechanisms and Cancer Therapy*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp.3-28.
14. Eichmann A, Bouvrée K and Pardanaud L. 2008. Vasculogenesis and Angiogenesis In Development. In: Marmé D and Fusenig N, (Eds.). *Tumor Angiogenesis: Basic Mechanisms and Cancer*

- Therapy. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, pp. 31-45.
15. Cohen S, Levi-Montalcini R, Hamburger V. 1954. A nerve growth-stimulating factor isolated from sarcoma AS 37 and 180. *Proc Natl Acad Sci USA*, 40:1014–1018.
 16. W. J. Pledger, C. D. Stiles, H. N. Antoniades, C. D. Scher. 1978. *Proc Nad Acad Sci U.S.A.* 74, 4481; *ibid.* 75, 2839.
 17. B. Westermark and C. H. Heldin. 1985. *J Cell Physiol*, 124(43).
 18. Aaronson, S. 1991. *Growth Factors and Cancer*. Laboraotry of Cellular and Molecular Biology, National Cancer Institute, 254: 1146-1151.
 19. A. H. Wyllie et al. 1991. *Br J Cancer*, 56(251); G. T. Williams, *Cell* 65, 1097.
 20. D. Metcalf. 1989. *The Molecular Control of Cell Division, Differentiation Commitment and Maturation in Haemopoietic Cells*. *Nature*, 339:27-30.
 21. Sporn MB, Todaro GJ. 1980. Autocrine secretion and malignant transformation of cells. *N Engl J Med*, 303:878–880.
 22. Yilmaz M, Christofori G. 2009. EMT, the cytoskeleton, and cancer cell invasion. *Cancer Metastasis Rev*, 28:15–33.
 23. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. 2004. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 350:2129–2139.
 24. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE, Meyerson M. 2004. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*, 304:1497–1500.
 25. Nowak MA, Boerlijst MC, Cooke J, Smith JM. 1997. Evolution of genetic redundancy. *Nature*, 388:167–71.

26. Brookfield JF. 1997. Genetic redundancy. *Adv Genet*, 36:137-55.
27. Lavi O. 2015. Redundancy: A Critical Obstacle to Improving Cancer Therapy. *AACR Cancer Res*, 75(5):808-812.
28. Bronte G, et al. 2010. Driver Mutation and Defferential Sensitivity to Targeted Therapies: A New Approach to The Treatment of Lung Adenocarcinoma. *Cancer Treatment Reviews*, 36S3: S21-S29.
29. Fisher GH, Wellen SL, Klimstra D, et al. 2001. Induction and apoptotic regression of lung adenocarcinoma by regulation of a K-Rastrasgene in the presence and absence of tumor suppressor genes. *Genes Dev*, 15(24): 3249-3262.
30. Guin S, Ru Y, Wynes MW, et al. 2013. Contributions of KRAS and RAL in non-small-cell lung cancer growth and progression. *J Thorac Oncol*, 8: 1492-1501.
31. Suda K, Tomizawa K, et al. 2010. Biological and clinical significance of KRAS mutations in lung cancer: an oncogenic driver that contrasts with EGFR mutation. *Cancer Metastasis Rev*, 29: 49-60.
32. Gainor JF, et al. 2013. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: an analysis of 1683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 19: 4273-4281.
33. Futreal PA. 2007. Backseat drivers take the wheel. *Cancer Cell*, 12:493-494. (doi:10.1016/j.ccr.2007.11.020)
34. Aparisi F, et al. 2010. Passenger mutations in cancer evolution. *Cancer Reports and Reviews*, 3: 1-8.
35. De S, Ganesan S. 2017. Looking beyond drivers and passengers in cancer genome sequencing data. *Ann Oncol*, 28: 938-945.
36. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. 2007. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *Journal of Thoracic Oncology*, 2(8):706-14.
37. Jett JR, Schild SE, Keith RL, Kesler KA. 2007. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer, Stage IIIB: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest*, 132(3, Supplement):266S-76S.

38. Socinski MA, Crowell R, Hensing TE, Langer CJ, Lilenbaum R, Sandler AB, et al. 2007. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer, Stage IV: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest*, 132(3, Supplement):277S-89S.
39. Wulandari L, Soegiarto G, Febriani A, Fatmawati F, Amran WS. 2021. Comparison between Vinorelbine-Carboplatin and Vinorelbine-Cisplatin in Stage III-IV EGFR Mutations-Negative NSCLC. *Asian J Oncol*, 8:15-21. Doi: 10.1055/s-0041-1730255.
40. Wulandari L, et al. 2018. The Evaluation of patients with Lung Cancer Treated with Epidermal Growth Factor Receptor –Tyrosine Kinase Inhibitor. *Asian Journal of Oncology*, 00: 1-6.

Bab 5

Driver Mutation sebagai Target Pengobatan Kanker Paru

PENDAHULUAN

Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) 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 nonmetastasis, 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.

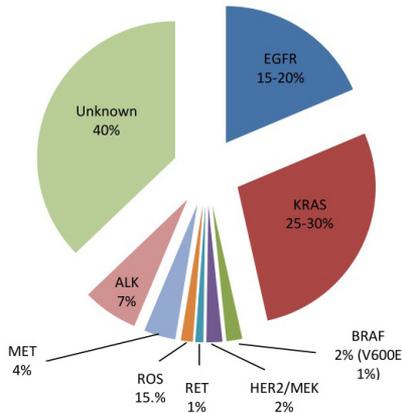
Sejumlah *driver mutation* yang telah diidentifikasi pada kasus NSCLC di antaranya adalah gen pengkodean untuk reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), K-ras (KRAS), limfoma kinase anaplastik (ALK), dll. Pada satu dekade terakhir, terdapat evolusi substansial dalam pengelolaan kasus *non-small cell 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

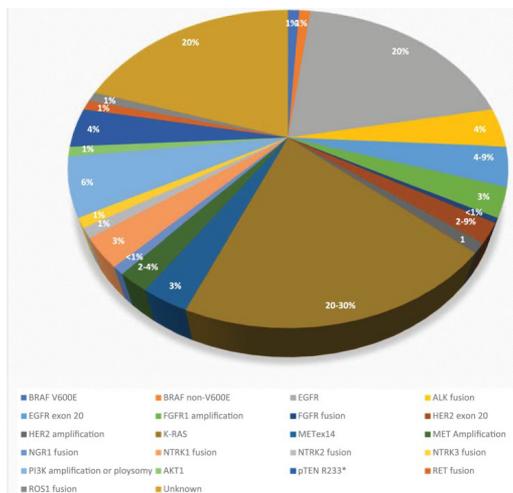
Biomarker yang paling berguna untuk memprediksi keefektifan terapi yang ditargetkan pada NSCLC tingkat lanjut adalah perubahan genom somatik yang dikenal sebagai "*driver mutations*". Mutasi ini kerap terjadi pada gen yang mengkode protein penting untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidup sel, serta biasanya dalam sel kanker tidak mungkin memiliki lebih dari satu *driver mutation*. *Driver mutation* dapat menginisiasi perubahan dari sel nonkanker 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 Lung Cancer Mutation Consortium di Amerika Serikat. Mereka menganalisis sampel menggunakan

Adenocarcinoma



Gambar 5.2 Jenis mutasi yang diketahui pada adenokarsinoma paru.⁸



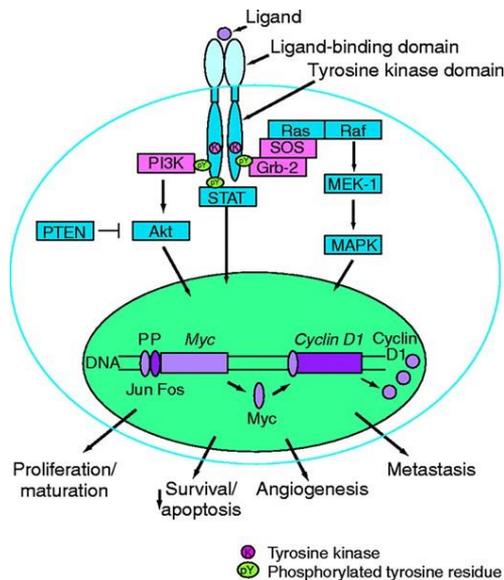
Gambar 5.3 Distribusi berbagai *driver mutation* pada kasus NSCLC dalam populasi masyarakat Asia dan Eropa-Amerika.⁹

JALUR MUTASI PADA KANKER PARU

Penentuan pilihan terapi kanker paru berdasarkan pada stadium serta jenis histologinya, NSCLC atau SCLC. Salah satu strategi penting dalam terapi kanker paru adalah dengan menentukan sub-divisi dari NSCLC berdasarkan *driver mutations* yang spesifik.

1. *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 atas 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 otofosforilasi 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.¹⁰

Eksresi EGFR pada beberapa jenis kanker ternyata berkorelasi dengan progresivitas penyakit, ketahanan hidup yang pendek, dan timbulnya resistansi 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 dkk., pada tahun 2017.⁷⁸ *IGNITE study* merupakan suatu studi berskala besar, multinasional, diagnostik, nonkomparatif, nonintervensi (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 nonadenokarsinoma, 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 nonsel 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).¹

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

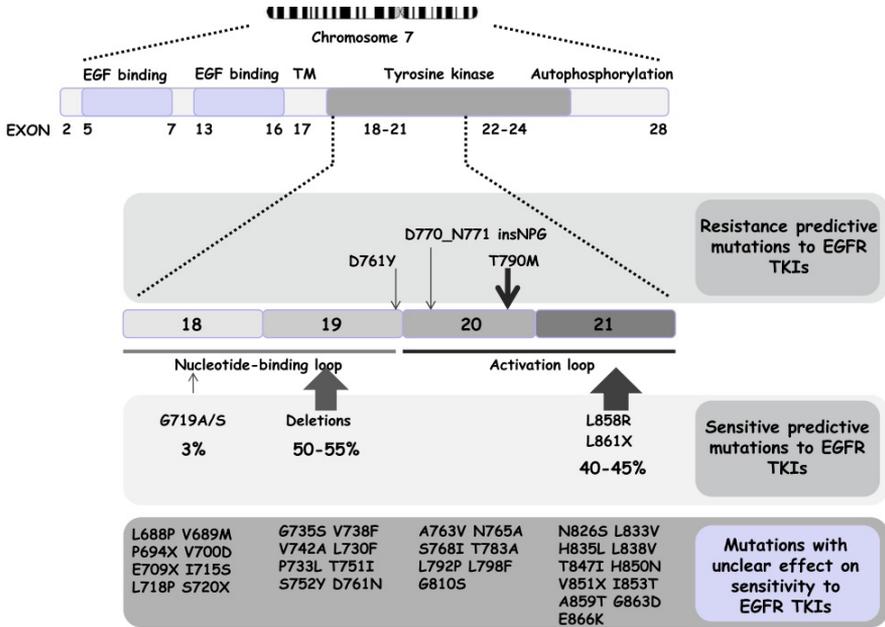
ADC= *adenocarcinoma*; EGFR= *epidermal growth factor receptor*. *termasuk L858R dan mutasi lainnya atau deleksi exon 19 dan mutasi lainnya.

Tabel 5.2 Status mutasi EGFR berdasarkan sub tipe histologis non-adenokarsinoma (populasi jaringan/sitologi yang dapat dievaluasi).¹

	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)	13 (11.9)	336 (41.5)
NSCC, <i>favour</i> SCC	6 (0.6)	12 (0.9)	0 (0.0)	12 (1.5)
SCCA	0 (0.0)	3 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
NSCC, NOS	19 (2.0)	50 (3.7)	2 (1.8)	25 (3.1)
NSCC dengan morfologi NE (positif NE <i>markers</i>)	0 (0.0)	10 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.1)
NSCC dengan morfologi NE (negatif NE <i>markers</i>)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
NSCC dengan sel squamous dan ADC <i>patterns</i>	8 (0.9)	7 (0.5)	0 (0.0)	6 (0.7)
NSCLC dengan spinal yang terdiferensiasi buruk dan atau sel carcinoma raksasa	1 (0.1)	5 (0.4)	0 (0.0)	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.

Sekitar 90% dari semua mutasi EGFR adalah delesi 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.²

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.¹⁶⁻¹⁹

2. *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 antiapoptosis 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 transversi.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.²⁶

3. *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

4. 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% memengaruhi 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

5. 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

6. MET

Gen MET terletak pada kromosom 7q21-q31 dan mengode 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 resistansi terhadap EGFR-TKI baik ada atau tidaknya mutasi T790M melalui tahapan yang disebut “saklar kinase (*kinase switch*)”.^{41,42}

7. 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 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}

8. 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 subtipe NSCLC lainnya (sekitar 2%). Mutasi ERBB2/

HER2 melibatkan insersi *inframe* 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}

9. 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 ekson 9 (S541F, E542K, Q546K) dan ekson 20 (M1043L, 1047R, 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

10. AKT1

Gen AKT1 mengode protein kinase B, yaitu suatu *serine threonine 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

11. MEK

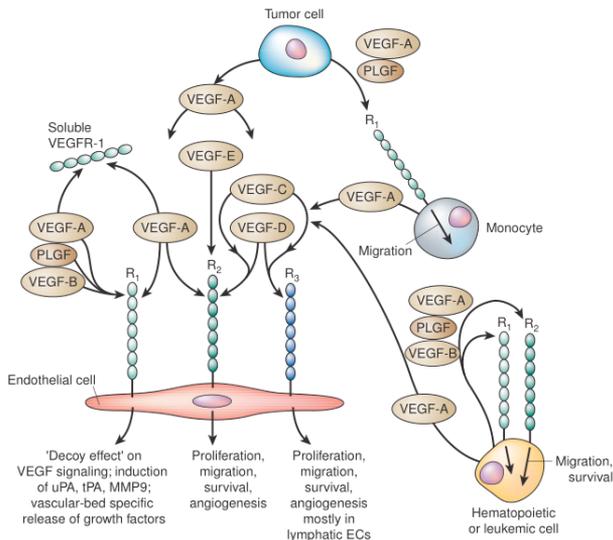
MAPKK1 (MEK) adalah *serine threonine kinase* yang mengaktifkan MAPK2 dan *downstream* MAPK3 dari B-RAF. Ada tiga mutasi yang dilaporkan di bagian nonkinase protein yaitu Glu56Pro, Lys57Asn, dan Asp67Asn. Sekitar 1% dari kasus NSCLC telah dilaporkan memiliki mutasi MEK yang eksklusif untuk mutasi EGFR,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

12. *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 (*maglinant*) 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 atas 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



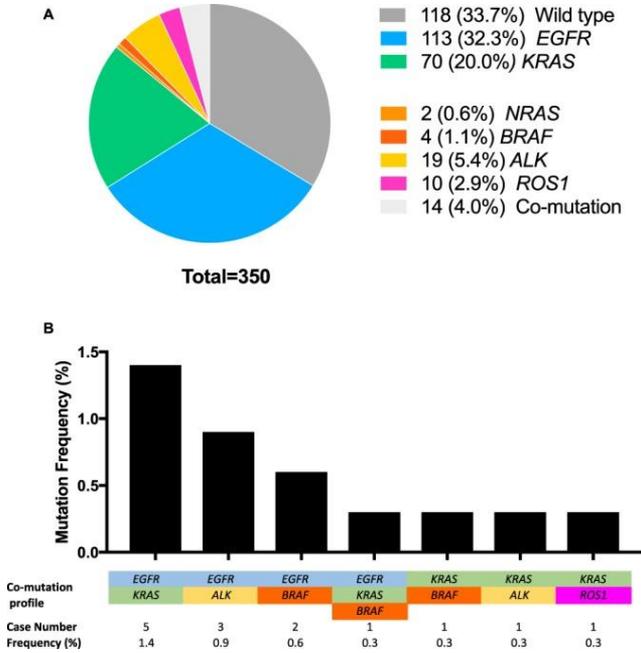
Gambar 5.6 Peran reseptor tirosin kinase VEGF dalam berbagai jenis sel.⁵³

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 subtipe 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%)

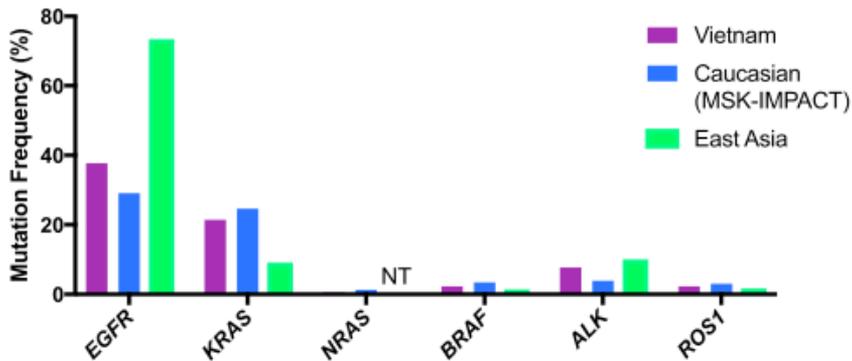
yang membawa mutasi dengan lebih dari satu *driver gene* seperti yang ditunjukkan pada Gambar 5.7 B.⁵⁸

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.⁵⁹

(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.



Gambar 5.8 Perbandingan frekuensi mutasi *driver gene* antara studi kasus NSCLC Vietnam dengan studi pada Kaukasia dan Asia Timur.⁶⁰

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.

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

EGFR *tyrosine 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 merespons dengan baik terhadap EGFR-TKI, namun beberapa pasien tidak menunjukkan respons 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 respons 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 dkk., pada tahun 2019.⁶⁴ Partisipan 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 dua kelompok, yakni kelompok *common mutation* yang terdiri atas pasien dengan delesi pada ekson 19 atau ekson 21 L858R dan kelompok *uncommon mutation* yang terdiri atas 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 Respons 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

Tabel 5.3 Perbandingan RECIST, EuroQol EQ-5D, berat badan, dan PS pada kelompok *uncommon mutation* dan *common mutation*.⁶⁵

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 $p<0.05$

Tabel 5.4 Perbandingan usia, PFS, dan OS di kelompok *uncommon mutation* dan *common mutation*.⁶⁵

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

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 5.5 Perbandingan PFS dan OS pada setiap mutasi EGFR.⁶⁵

Variabel	N	Median (range)	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 <i>deletion</i>	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.

2. *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 resistan 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 resistansi 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 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

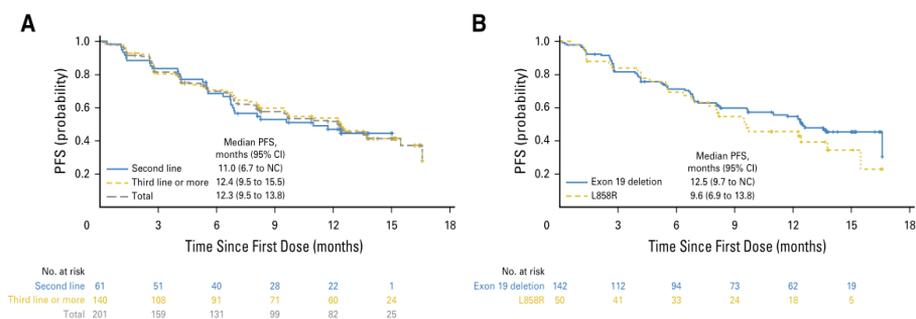
Neratinib yang berfungsi sebagai penghambat EGFR, HER2, dan HER4, juga telah diujicobakan tetapi gagal menunjukkan hasil yang diharapkan dan memunculkan toksisitas yang signifikan (khususnya diare), serta masih memerlukan beberapa penyesuaian dosis.⁷¹ Peran EGFR TKI generasi kedua saat ini terbatas dalam pengaturan resistansi dari terapi yang digunakan, tetapi mungkin dapat menawarkan hasil yang lebih baik dibandingkan terapi

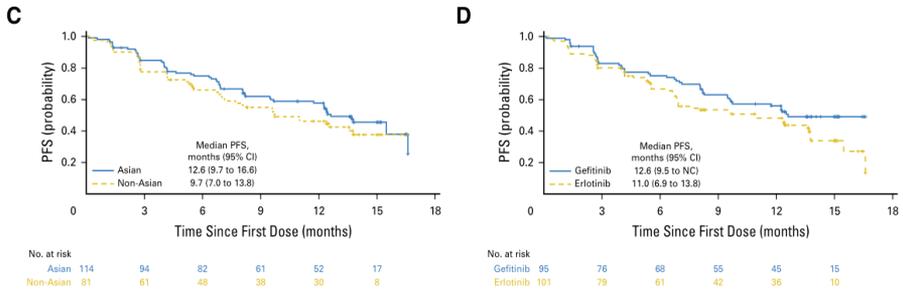
generasi pertama, meskipun toksisitas yang timbul bersifat lebih menonjol.

3. ***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 respons objektif 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 resistan terhadap pengobatan. Mekanisme yang paling umum dari munculnya resistansi tersebut adalah mutasi T790 M yang menyebabkan 50–60% dari resistansi 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 melakukan skrining 401 pasien yang berusia minimal 18 tahun dan diagnosis NSCLC positif mutasi EGFR yang dikonfirmasi baik secara histologi maupun sitologi 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.⁸⁴ Pemberian tersebut terbukti menghasilkan ORR dan DCR yang tinggi dengan DoR dan PFS yang signifikan pada pasien yang positif termutasi EGFR dan bersifat resistan 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*).⁸⁶

Tabel 5.6 Efek samping yang paling umum terjadi.⁸⁶

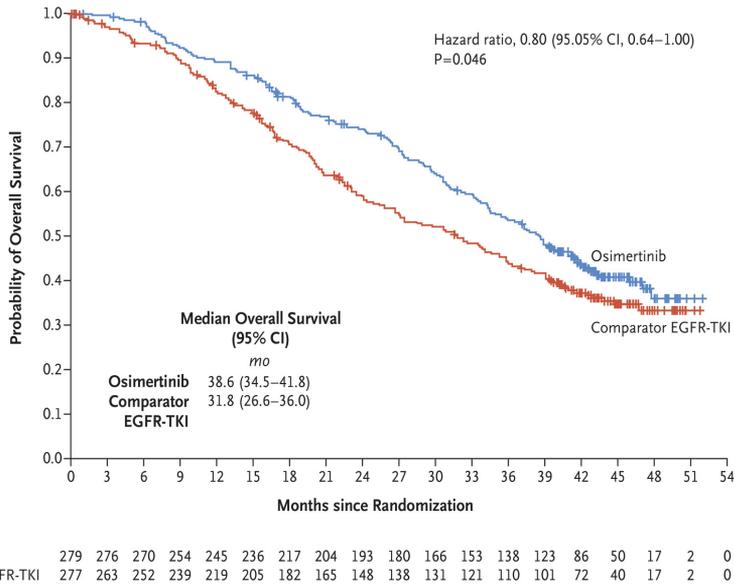
Macam efek samping*	Grade, No. (%)			total
	1	2	≥ 3	
Diare	74 (37)	11 (5)	1 (< 1)	86 (43)
Ruam	67 (33)	12 (6)	1 (< 1)	80 (40)
<i>Paronychia</i>	46 (23)	17 (8)	0	63 (31)
Kulit kering	56 (28)	6 (3)	0	62 (31)
Stomatitis	21 (10)	6 (3)	0	27 (13)
Pruritus	21 (10)	6 (3)	0	27 (13)
Jumlah platelet menurun	23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

*terjadi pada ≥ 10% pasien secara keseluruhan (sebagaimana dinilai oleh peneliti; N = 201).

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).⁸⁶ Salah satunya adalah penelitian yang dilakukan oleh Ramalingam 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.⁸⁹

Tabel 5.7 Overall survival dan kelanjutan dari obat uji coba lini pertama.⁸⁹

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*.

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 pembanding (*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.

4. 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 *interstitial* 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 Reck 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 proangiogenik selain VEGF-A, dianggap sebagai salah satu dari banyak mekanisme resistansi terhadap *bevacizumab*.^{75,76} 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 resistansi yang bisa muncul dari penggunaan pengobatan tersebut sehingga selanjutnya dapat ditemukan terobosan kombinasi baru yang akan meningkatkan keefektifan dari terapi kanker paru.

REFERENSI

1. Han B, Tjulandin S, Hagiwara K, Normanno N, Wulandari L, Laktionov K, Hudoyo A, He Y, Zhang Y-P, Wang M-Z, Liu CY, Ratcliffe M, McCormack R, Reck M. 2017. EGFR mutation prevalence in Asia-Pacific and Russian patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma and non-adenocarcinoma histology: The IGNITE study. *Lung Cancer*, 113:37-44.
2. O'Kane GM., Bradbury PA., Feld R., Leighl NB., Liu G., Pisters K-M., Kamel-Reid S., Tsao MS., Shepherd FA. 2017. Uncommon EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 109:137-144.

3. Sato M, Shames DS, Gazdar AF, et al. 2007. A translational view of the molecular pathogenesis of lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2: 327-343.
4. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. 2004. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*, 350: 2129-2139.
5. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. 2010. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 363: 1693-1703.
6. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. 2014. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA*, 311:1998.
7. Alamgeer M, Ganju V, Watkins DN. 2013. Novel therapeutics in non-small cell lung cancer. *Curr Opin Pharmacol*, 13, 394-401.
8. West L, Vidwans SJ, Campbell NP, Shrager J, Simon GR, Bueno R, Dennis PA, Otterson GA, Salgia RA. 2012. Novel classification of lung cancer into molecular subtypes. *PLoS ONE*, 7:31906.
9. Chu Q. 2020. Targeting non-small cell lung cancer: driver mutation beyond epidermal growth factor mutation and anaplastic lymphoma kinase fusion. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 12: 1-27.
10. Baselga J. 2002. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. *The Oncologist*, 7(4): 2-8.
11. Yarden Y, et al. 2001. Untangling the ErbB signaling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2(2): 127-137.
12. Muthuswamy SK, et al. 1999. Controlled dimerization of ErbB receptors provide evidence for differential signaling by homo- and heterodimers. *Mol Cell Biol*, 19(10): 6845-6857.
13. Brabender J, et al. 2001. Epidermal growth factor receptor and HER2-neu mRNA expression in non small cell lung cancer is correlated with survival. *Clin Cancer Res*, 7(7): 1850-1855.
14. Politi K, Zakowski MF, Fan PD, Schonfeld EA, Pao W, Varmus HE. 2006. Lung adenocarcinomas induced in mice by mutant EGF

- receptors found in human lung cancers respond to a tyrosine kinase inhibitor or to down-regulation of the receptors. *Genes Dev*, 20:1496–510.
15. Gazdar AF, Minna JD. 2008. Deregulated EGFR signaling during lung cancer progression: mutations, amplicons, and autocrine loops. *Cancer Prevention Res (Philadelphia, Pa)*, 1:156–60.
 16. Miyamae Y, Shimizu K, Hirato J, Araki T, Tanaka K, Ogawa H, Kakegawa S, Sugano M, Nakano T, Mitani Y, et al. 2011. Significance of epidermal growth factor receptor gene mutations in squamous cell lung carcinoma. *Oncol. Rep*, 25:921–928.
 17. Rekhtman N, Paik PK, Arcila ME, Tafe LJ, Oxnard GR, Moreira AL, Travis WD, Zakowski MF, Kris MG, Ladanyi M. 2012. Clarifying the spectrum of driver oncogene mutations in biomarker-verified squamous carcinoma of lung: Lack of EGFR/KRAS and presence of PIK3CA/AKT1 mutations. *Clin. Cancer Res*, 18:1167–1176.
 18. Kawaguchi T, Ando M, Asami K, Okano Y, Fukuda M, Nakagawa H, Iyata H, Kozuki T, Endo T, Tamura A, et al. Randomized phase III trial of erlotinib vs. docetaxel as second- or third-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: Docetaxel and Erlotinib Lung Cancer Trial (DELTA). *J. Clin. Oncol.* 2014, 32, 1902–1908.
 19. Garassino MC, Martelli O, Broggini M, Farina G, Veronese S, Rulli E, Bianchi F, Bettini A, Longo F, Moscetti L., et al. 2013. Erlotinib vs. docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): A randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 14: 981–988.
 20. Forbes S, Clements J, Dawson E, Bamford S, Webb T, Dogan A, Flanagan A, Teague J, Wooster R, Futreal PA, et al. 2006. *Br J Cancer*, 94: 318–322.
 21. Sholl LM, Aisner DL, Varella-Garcia M, et al. 2015. Multi-institutional oncogenic driver mutation analysis in lung adenocarcinoma: the lung cancer mutation consortium experience. *J Thorac Oncol*, 10: 768–777.

22. Aviel-Ronen S, Blackhall FH, Shepherd FA, et al. 2006. K-ras mutations in non-small-cell lung carcinoma: a review. *Clin Lung Cancer*, 8: 30–38.
23. Adderley H, Blackhall FH and Lindsay CR. 2019. KRAS-mutant non-small cell lung cancer: converging small molecules and immune checkpoint inhibition. *EbioMedicine*, 41: 711–716.
24. Piva S, Ganzinelli M, Garassino MC, et al. 2014. Across the universe of K-RAS mutations in non-small-cell-lung cancer. *Curr Pharm*, 20: 3933–3943.
25. Meng D, Yuan M, Li X, et al. 2013. Prognostic value of K-RAS mutations in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review with meta- analysis. *Lung Cancer*, 81: 1–10.
26. Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M, et al. 2005. Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. *Cancer Res*, 65:1642–1646.
27. Kakegawa S, Shimizu K, Sugano M, Miyamae Y, Kaira K, Araki T, Nakano T, Kamiyoshihara M, Kawashima O, Takeyoshi I. 2011. Clinicopathological features of lung adenocarcinoma with KRAS mutations. *Cancer*.
28. Morris SW, et al. 1994. Fusion of a kinase gene, ALK, to a nucleolar protein gene, NPM, in non-Hodgkin's lymphoma. *Science*, 263: 1281-1284
29. Lawrence B, et al. 2000. TPM3-ALK and TPM4-ALK oncogenes in inflammatory myofibroblastic tumors. *AM J Pathol*, 157: 377-384.
30. Choi YL, Takeuchi K, Soda M, Inamura K, Togashi Y, Hatano S, Enomoto M, Hamada T, Haruta H, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, Ueno T, Takada S, Yamashita Y, Sugiyama Y, Ishikawa Y, Mano H. 2008. Identification of novel isoforms of the EML4-ALK transforming gene in non-small cell lung cancer. *Cancer Res*, 68:4971–4976.
31. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, et al. 2008. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res*, 14:4275–4283

32. Horn L, Pao W. 2009. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 27:4247–4253.
33. Matha S, et al. 2009. Gene deregulation and spatial genome reorganization near breakpoints prior to formation of translocation in anaplastic large cell lymphoma. USA: *Proc Natl Acad Sci*, 106: 5831-5836.
34. Horn L, Pao W. 2009. EML4-ALK: honing in on a new target in non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 27:4247–4253.
35. Davies A, Gandara DR, Lara P, Goldberg Z, Roberts P, Lau D. 2002. Current and future therapeutic approaches in locally advanced (stage III) non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*, 29:10–16
36. Sasaki H, Kawano O, Endo K, et al. 2006. Uncommon V599E BRAF mutations in Japanese patients with lung cancer. *J Surg Res*, 133:203–206.
37. Naoki K, Chen T-H, Richards WG, Sugarbaker DJ, Meyerson M. 2002. Missense mutations of the BRAF gene in human lung adenocarcinoma. *Cancer Res* 62:7001–7003.
38. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *J Clin Oncol* 2012; 30:863.
39. Davies KD, Le AT, Theodoro MF, Skokan MC, Aisner DL, Berge EM, Terracciano LM, Cappuzzo F, Incarbone M, Roncalli M, et al. Identifying and targeting ROS1 gene fusions in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* 2012, 18, 4570–4579.
40. Camidge DR, Ou SH, Shapiro G, et al. 2014. Efficacy and safety of crizotinib in patients with advanced c-MET-amplified non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*, 32S: ASCO #8001.
41. Spigel DR, Ervin TJ, Ramlau RA, et al. 2013. Randomized phase II trial of Onartuzumab in combination with erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 31:4105.
42. Onozato R, Kosaka T, Kuwano H, Sekido Y, Yatabe Y, Mitsudomi T. 2009. Activation of MET by gene amplification or by splice Mutations deleting the juxtamembrane domain in primary resected lung cancers. *J Thorac Oncol*, 4:5–11.

43. Cappuzzo F, Marchetti A, Skokan M, Rossi E, Gajapathy S, Felicioni L, Del Grammastro M, Sciarrotta MG, Buttitta F, Incarbone M, Toschi L, Finocchiaro G, Destro A, Terracciano L, Roncalli M, Alloisio M, Santoro A, Varella-Garcia M. 2009. Increased MET gene copy number negatively affects survival of surgically resected non-small-cell lung cancer patients. *J Clin Oncol*, 27:1667–1674.
44. Selpercatinib capsules. 2020. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213246s000lbl.pdf (Accessed on May 11, 2020).
45. Pralsetinib capsules. 2020. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213721s000lbl.pdf (Accessed on September 11, 2020)
46. Stephens P, Hunter C, Bignell G, et al. 2004. Lung cancer: intragenic ERBB2 kinase mutations in tumours. *Nature*, 431:525–526.
47. Wang SE, Narasanna A, Perez-Torres M, Xiang B, Wu FY, Yang S, Carpenter G, Gazdar AF, Muthuswamy SK, Arteaga CL. 2006. HER2 kinase domain mutation results in constitutive phosphorylation and activation of HER2 and EGFR and resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Cell*, 10:25–38.
48. Zou ZQ, Zhang XH, Wang F, Shen QJ, Xu J, Zhang LN, Xing WH, Zhuo RJ, Li D. 2009. A novel dual PI3K/alpha/mTOR inhibitor PI-103 with high antitumor activity in non-small cell lung cancer cells. *Int J Mol Med*, 24:97–101.
49. Ding L, Getz G, Wheeler DA, et al 2008. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature*, 455:1069–1075.
50. Howe LR, Leever SJ, Gómez N, Nakielny S, Cohen P, Marshall CJ. 1992. Activation of the MAP kinase pathway by the protein kinase raf. *Cell*, 71:335–342.
51. Hanahan D, Weinberg RA. 2000. The hallmarks of cancer. *Cell*, 100:57–70.

52. Hicklin DJ, Ellis LM. 2005. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*, 23: 1011–27.
53. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. 2003. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*, 9: 669–76.
54. Dvorak HF. 2002. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol*, 20: 4368–80.
55. Zeng H, Dvorak HF, Mukhopadhyay D. 2001. Vascular permeability factor (VPF)/vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor-1 down-modulates VPF/VEGF receptor-2-mediated endothelial cell proliferation, but not migration, through phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathways. *J Biol Chem*, 276:26969–79.
56. Millauer B, Wizigmann-Voos S, Schnurch H, Martinez R, Moller NP, Risau W, et al. 1993. High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. *Cell*, 72:835–46.
57. Liang H, et al. 2018. The role of liquid biopsy in predicting post-operative recurrence of non-small cell lung cancer. *J. Thorac Dis*, 10: S838–s845, <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.04.08>.
58. Absenger G, Terzic J, Bezan, A. 2017. ASCO update: lung cancer. *Memo*, 10:224–227, <https://doi.org/10.1007/s12254-017-0373-x> (2017).
59. Dang, Anh-Thu. 2020. Actionable Mutation Profiles of Non-Small Cell Lung Cancer patients from Vietnamese Population. *Scientific reports*, 10: 2707.
60. Wang R, et al. 2015. Comprehensive investigation of oncogenic driver mutations in Chinese non-small. *Oncotarget*, 6: 34300–34308.
61. Chen Z-Y, Zhong W-Z, Zhang X-C, Su J, Yang X-N, Chen Z-H, Yang J-J, Zhou Q, Yan H-H, An S-J, Chen H-J, Jiang B-Y, Mok TS, Wu Y-L. 2012. EGFR mutation heterogeneity and the mixed response to EGFR

- tyrosine kinase inhibitors of lung adenocarcinomas. *Oncologist*, 17(7):978-985.
62. O’Kane GM, Bradbury PA, Feld R, Leighl NB, Liu G, Pisters K-M, Kamel-Reid S, Tsao MS, Shepherd FA. 2017. Uncommon EGFR mutations in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 109:137-144.
 63. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, et al. 2009. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 361: 947–957.
 64. Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, Kris MG, Tran HT, Klein P, Li X, et al. 2005. TRIBUTE: A phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non- small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 23: 5892–5899.
 65. Maranata R, dkk. 2021. Response Evaluation on Single Common and Uncommon EGFR Mutation on First-Generation EGFR-TKI Therapy in NSCLC Patients. *Indian Journal of Forensic Medicine & Toxicology*, 15(1): 302-308.
 66. Orashi K, Maruvka YE, Michor F, Pao W. 2013. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-Resistant disease. *J Clin Oncol*, 31: 1070–1080.
 67. Li D, Ambrogio L, Shimamura T, Kubo S, Takahashi M, Chirieac LR, Padera RF, Shapiro GI, Baum A, Himmelsbach F, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene* 2008, 27, 4702–4711.
 68. Engelman JA, Zejnullahu K, Gale CM, Lifshits E, Gonzales AJ, Shimamura T, Zhao F, Vincent PW, Naumov GN, Bradner JE, Althaus IW, et al. PF00299804, an irreversible pan-ERBB inhibitor, is effective in lung cancer models with EGFR and ERBB2 mutations that are resistant to gefitinib. *Cancer Res*. 2007, 67, 11924–11932.
 69. Belani CP. The role of irreversible EGFR inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer: Overcoming resistance to reversible EGFR inhibitors. *Cancer Invest*. 2010, 28, 413–423.

70. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, Geater SL, Orlov S, Tsai CM, Boyer M, et al. 2013. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*, 31: 3327–3334.
71. Ramalingam SS, Janne PA, Mok T, O'Byrne K, Boyer MJ, Von Pawel J, Pluzanski A, Shtivelband M, Docampo LI, Bennouna J, et al. 2014. Dacomitinib vs. erlotinib in patients with advanced-stage, previously treated non-small-cell lung cancer (ARCHER 1009): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 15: 1369–1378.
72. Sequist LV, Besse B, Lynch TJ, Miller VA, Wong KK, Gitlitz B, Eaton K, Zacharchuk C, Freyman A, Powell C, et al. 2010. Neratinib, an irreversible pan-ErbB receptor tyrosine kinase inhibitor: Results of a phase II trial in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 28: 3076–3083
73. Janne PA, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, Ahn MJ, Kim SW, Su WC, Horn L, et al. AZD9291 in EGFR Inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2015, 372, 1689–1699
74. Adjei A, et al. Antiangiogenic Therapy for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Targeting Tumor Angiogenesis CME. 2008.
75. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. 2006. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 355: 2542–2550.
76. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. 2010. BO17704 Study Group: Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL). *Ann Oncol*, 21: 1804–1809.
77. Ellis PM. 2016. Anti-angiogenesis in personalized therapy of lung cancer; in Ahmad A, Gadgeel S (eds): *Lung Cancer and Personalized Medicine: Current Knowledge and Therapies*. Cham, Springer International Publishing, pp. 91–126.

78. Chu BF, Otterson GA. 2016. Incorporation of antiangiogenic therapy into the non-small-cell lung cancer paradigm. *Clin Lung Cancer*, 17: 493–506.
79. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. 2014. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*, 384: 665–673.
80. Baohui Han, Sergei Tjulandin, Koichi Hagiwara, Nicola Normanno, Laksmi Wulandari, Konstantin Laktionov, Achmad Hudoyo, Yong He, Yi-Ping Zhang, Meng-Zhao Wang, Chien Ying Liu, Marianne Ratcliffe, Rose McCormack, Martin Reck. 2017. EGFR mutation prevalence in Asia-Pacific and Russian patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma and non-adenocarcinoma histology: The IGNITE study. *Lung Cancer*, 113: 37–44.
81. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, et al. 2009. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 361(10):947–57.
82. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, et al. 2010. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*, 362(25):2380–8.
83. Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, Zhang S, Wang J, Zhou S, Ren S, et al. 2011. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncol*, 12(8):735–42.

84. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, Kris MG, Miller VA, Ladanyi M, Riely GJ. 2013. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 19(8):2240–7.
85. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. 2014. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov*, 4:1046-1061.
86. Chih J, et al. 2017. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *Journal of Clinical Oncology*, 35: NCT01802632.
87. Jänne PA, Yang JC, Kim DW, et al. 2015. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 372: 1689-1699.
88. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, Dechaphunkul A, Imamura F, Nogami N, Kurata T, et al. 2017. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. *N Engl J Med*, 18.
89. Ramalingam SS, et al. 2019. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *The new england journal of medicine*, 382: 41-50.
90. Rangachari D, Yamaguchi N, VanderLaan PA, et al. 2015. Brain metastases in patients with EGFR-mutated or ALK-rearranged non-small-cell lung cancers. *Lung Cancer*, 88: 108-11.

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-III A, di mana menghasilkan *survival rate* mulai dari 23% pada stadium III A, 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 IIIB 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%.¹³ 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 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.⁴ 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 *carboplatin*) 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 atas 3 generasi ini bertujuan untuk mencegah ekspresi berlebih EGFR yang dapat menyebabkan proliferasi seluler yang tidak terkendali dengan menghambat aktivasinya. Generasi pertama mencakup obat-obatan awal seperti *gefitinib* dan *erlotinib*, 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.

Oleh 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 respons 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 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 neuroendokrin, di mana karsinoma neuroendokrin sel besar (LCNEC) dikenali sebagai karsinoma sel nonkecil 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 antarsel. 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 kusta berdiameter ≤ 3 cm. Adenokarsinoma invasif minimal (MIA) didefinisikan sebagai adenokarsinoma dengan diameter ≤ 3 cm dan ukuran invasi sebesar ≤ 5 mm. Adenokarsinoma invasif 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

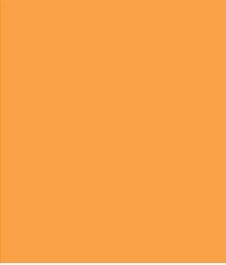
ERCC1-negatif (HR: 0,65; 95% CI: 0,50-0,86) tetapi tidak pada pasien ERCC1-positif (HR: 1,14; 95% CI: 0,84-1,55).¹⁶ Oleh karena itu hanya pasien dengan ekspresi ERCC1 rendah saja yang akan mendapat manfaat dari kemoterapi berbasis platinum tersebut. Sedangkan pada pasien NSCLC stadium lanjut disarankan 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.

REFERENSI

1. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. 2016. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*, 11: 39–51.
2. Tanaka F, Yoneda K. 2016. Adjuvant therapy following surgery in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Surg Today*, 46: 25–37.
3. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. 2016. NCCN guidelines insights: non-small cell lung cancer, version 4.2016. *J Natl Compr Canc Netw*, 14: 255–264.
4. Collins FS. Collins. <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Personalized-Medicine>. Diakses pada 21 April 2021.
5. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. 2004. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol*, 22: 330–353.
6. Jiang W, et al. 2018. Personalized medicine in non-small cell lung cancer: a review from a pharmacogenomics perspective. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. (Manuscript)
7. Mascaux C, et al. 2017. Personalised medicine for non small cell lung cancer. *Eur Respir Rev*, 26: 170066.

8. Brown N, et al. 2018. Precision Medicine in Non-Small Cell Lung Cancer: Current Standards in Pathology and Biomarker Interpretation. ASCO EDUCATIONAL BOOK.
9. Leighl NB, Page RD, Raymond VM, Daniel DB, Divers SG, Reckamp KL, Villalona-Calero MA, Dix D, Odegaard JI, Lanman RB, Papadimitrakopoulou VA. 2019. Clinical utility of comprehensive cell-free DNA analysis to identify genomic bio-markers in patients with newly diagnosed metastatic non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 25(15):4691–4700.
10. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. 1999. In Collaboration with Sobin LH and Pathologists from 14 Countries. World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours. 3rd Edn. Springer-Verlag.
11. Brambilla E, et al. 2001. The new World Health Organization classification of lung tumours. 1999 WHO Classification Of Lung Tumours. *Eur Respir J*, 18: 1059–1068.
12. Inamura K. 2017. Lung Cancer: Understanding its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Front Oncol*, 7:193.
13. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. 2002. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 346(2): 92–98 (2002).
14. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. 2005. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet*, 366(9496): 1527–1537.
15. Graham R, Mancher M, Wolfman DM, et al. 2011. Editors. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Washington: The National Academies Press.
16. Olaussen KA, Fouret P, Kroemer G. 2007. ERCC1-specific immunostaining in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 357(15): 1559–1561.

17. Wulandari L, dkk. 2020. Comparison of Detection of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Gene Mutation in Peripheral Blood Plasma (Liquid Biopsy) with Cytological Specimens in Lung Adenocarcinoma Patients. *Indian Journal of Surgical Oncology*. <https://doi.org/10.1007/s13193-020-01046-1>



Penutup

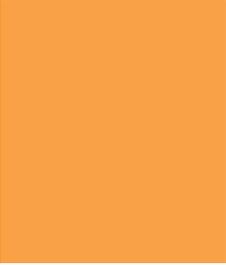
Kanker paru adalah salah satu penyebab terbesar kematian akibat kanker setiap tahunnya. Penentuan tingkat stadium kanker paru sangat penting karena perawatan dan prognosis dari masing-masing stadium sangatlah berbeda. Seperti halnya evolusi yang terjadi pada teknologi pengujian sel kanker, terapi untuk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



Index

A

Abnormal, 142
Adenokarsinoma, 68, 99, 130, 142
Amplifikasi, 76, 96, 142
Angiogenesis, 16, 69, 80, 121, 142
Apoptosis, 142

B

Biomarker, 86, 132, 142

C

CtDNA, 142

D

Delesi, 142
Diagnosis, 142
Diferensiasi, 142

E

Efektivitas, 142
EGFR, 16, 59, 63, 68, 73, 75–76, 77,
80–83, 86, 89–97, 99, 101–
102, 104–108, 110–111, 113,
115, 118–123, 127–128, 131,
136, 142–143, 147
Ekson, 143

Ekspresi, 89, 143
Ekstravasasi, 143
Enzim, 8, 143

F

Fisiologis, 143

G

Gen, 75, 93, 96–97, 143

H

Histologi, 143
Homeostasis, 143

I

Imunogenisitas, 143
Imunohistokimia, 144
Inflamasi, 144
Inhibitor, 17, 83, 101, 105–106,
121, 144
Inseri, 97, 144
Instrumen, 32, 144
Intervensi, 144
Intravasasi, 15, 144
Invasi, 14, 144



J

Jejas, 144

K

Kanker, 3-4, 7, 11, 17-18, 24, 28,
35, 53, 61, 67-69, 80, 88,
99-100, 135, 144

Karsinogenesis, 4, 144

Karsinoma, 144

Kemoterapi, 37, 39, 54, 61, 125,
130, 144

Kombinasi, 41, 43, 54, 77, 144

Kronis, 144

L

Lesi, 145

Ligand, 145

M

Metabolit, 145

Metastasis, 13, 18, 40, 68, 81-82,
145

Mitogen, 145

Mutasi, 11-13, 73, 76, 86, 88-89,
91, 94-96, 99, 104, 128, 145

N

Neoplasma, 145

Nodul, 145

NSCLC, 17, 22, 27, 29, 35, 39,
40-43, 53-55, 59-63, 67, 73,
75-77, 80, 83, 85-88, 90,
92-97, 99-102, 104-108,
110-113, 117, 120, 122-123,
125-127, 130-131, 135, 145

O

Oksidasi, 18, 145

Onkogen, 145

OS, 39, 41-43, 77-79, 103-104,
112-113, 145

P

Pajanan, 145

Paliatif, 145

Patologi, 17, 146

Pejamu, 146

PFS, 77-78, 101, 103-108,
111-113, 146

Plateau, 54, 146

Prevalensi, 100, 146

Prognosis, 146

Progressive, 103, 146

Proliferasi, 146

R

Radiasi, 146

Recist, 146

Redundansi, 73, 146

Rejimen, 56, 146

Remisi, 146

Replikasi, 146

Reseptor, 146

Resistansi, 146

Responsivitas, 146

S

Senyawa, 38, 147

Siklus, 56, 60, 147

Sintesis, 147

Sirkulasi, 15, 147



Sitokrom, 147
Sitologi, 147
Spektrum, 147
Stable, 103, 147
Stadium, 147
Stagnasi, 147
Stigma, 29, 47, 147
Substansi, 147

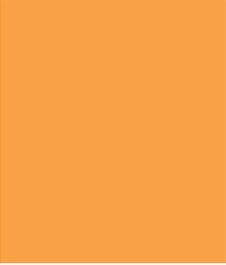
T

TKI, 11, 42, 77, 96, 101–102,
104–108, 110–111, 113, 120,
122–123, 126, 147

Toksik, 147
Toleransi, 147
Transduksi, 89, 147
Translokasi, 147
Tumor, 4, 16, 18, 49, 80, 102, 121,
148

V

VEGF, 6, 73, 97–98, 101, 111–112,
119, 137, 148



Glosarium

A

Abnormal: tidak sesuai dengan keadaan yang biasa; mempunyai kelainan; tidak normal.

Adenokarsinoma: salah satu jenis kanker paru.

Angiogenesis: proses terbentuknya pembuluh darah baru yang berasal dari pembuluh darah yang telah ada sebelumnya.

Amplifikasi: pembesaran; perluasan; pengembangan.

Apoptosis: kematian sel secara terprogram yang bertujuan untuk mempertahankan kestabilan populasi sel.

B

Biomarker: respons-respons yang diukur pada tingkat individu, yang berkisar dari pengukuran enzim dan metabolisme xenobiotik pada indeks organ dan kondisi keseluruhan.

C

CtDNA : tes biomarker spesifik dan sensitif yang dapat digunakan untuk mendeteksi mutasi EGFR.

D

Delesi: kehilangan pasangan nukleotida pada gen.

Diagnosis: penentuan jenis penyakit dengan cara memeriksa gejala-gejalanya.

Diferensiasi: proses membedakan.

E

Efektivitas: tingkat keberhasilan mencapai tujuan yang telah ditetapkan

EGFR: epidermal growth factor receptor merupakan glikoprotein transmembran yang dibuat oleh proto onkogen c-erb-B2, yang diekspresikan dalam jumlah yang sedikit pada jaringan tubuh manusia, aktivasi proto onkogen c-erb-B2 menyebabkan timbulnya ekspresi berlebih pada banyak jenis karsinoma.

Ekson: bagian dari gen yang akan menyandi bagian dari RNA matang akhir yang dihasilkan oleh gen tersebut setelah intron telah dihilangkan oleh penjalinan RNA.

Ekspresi: proses memperlihatkan.

Ekstravasasi: merupakan suatu keadaan yang bisa muncul pada pasien kanker yang mendapat kemoterapi, yang menimbulkan rasa sakit dan eritema, ulkus, serta kerusakan jaringan.

Enzim: senyawa protein yang membantu proses metabolisme dalam tubuh.

F

Fisiologis: sesuatu yang berkaitan dengan faal (ciri-ciri tubuh).

G

Gen: materi genetik yang tersusun atas DNA yang berada pada kromosom.

H

Histologi: ilmu yang mempelajari tentang struktur jaringan secara detail menggunakan mikroskop pada sediaan jaringan yang dipotong tipis, salah satu dari cabang-cabang biologi.

Homeostasis: proses dan mekanisme otomatis yang dilakukan makhluk hidup untuk mempertahankan kondisi konstan agar tubuhnya dapat

berfungsi dengan normal, meskipun terjadi perubahan pada lingkungan di dalam atau di luar tubuh.

I

Imunogenisitas: kemampuan suatu substansi (seperti antigen atau epitope) dalam memicu respons imun dari tubuh manusia atau hewan lainnya.

Imunohistokimia: gabungan antara diagnosis histopatologi dengan diagnosis imunokimia yaitu diagnosis yang melibatkan reaksi antigen antibodi membentuk antigen kompleks.

Inflamasi: mekanisme tubuh dalam melindungi diri dari infeksi mikroorganisme asing, seperti virus, bakteri, dan jamur.

Inhibitor: zat yang menghambat atau menurunkan laju reaksi kimia

Inseri: penambahan pasangan nukleotida pada gen.

Instrumen: alat yang digunakan untuk mengerjakan sesuatu.

Intervensi: upaya untuk memengaruhi, mengendalikan.

Intravasasi: invasi sel kanker masuk ke pembuluh darah

Invasi: aksi memasuki wilayah lain.

J

Jejas: lecet; tergores.

K

Kanker: penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel abnormal yang tidak terkendali dalam tubuh.

Karsinogenesis: proses pembentukan kanker.

Karsinoma: kanker yang berkembang dari jaringan kulit atau jaringan penyusun dinding organ.

Kemoterapi: penggunaan obat-obatan untuk mengobati kanker.

Kombinasi: gabungan beberapa.

Kronis: menunjukkan kondisi atau sifat penyakit yang telah lama terjadi.

L

Lesi: keadaan jaringan yang abnormal pada tubuh.

Ligand: molekul sederhana dalam senyawa kompleks yang bertindak sebagai donor pasangan electron.

M

Metabolit: produk dari metabolisme.

Metastasis: penyebaran sel kanker yang sulit dikendalikan.

Mitogen: senyawa organik yang berperan di dalam siklus sel sebagai stimulasi kelanjutan proses menuju mitosis.

Mutasi: perubahan materi genetik dan kromosom yang dapat diwariskan secara genetik pada keturunannya.

N

Neoplasma: sel-sel yang mengalami pertumbuhan secara tidak normal.

Nodul: benjolan.

NSCLC: non-small-cell lung cancer merupakan salah satu tipe kanker paru.

O

Oksidasi: interaksi antara molekul oksigen dan semua zat yang berbeda.

Onkogen: gen yang termodifikasi sehingga meningkatkan keganasan sel tumor.

OS: overall survival adalah lamanya kelangsungan hidup secara keseluruhan, sejak tanggal diagnosis atau mulainya pengobatan.

P

Pajanan: proses terjadinya kontak antara agent dengan host.

Paliatif: perawatan pada pasien dan keluarganya yang memiliki penyakit yang tidak dapat disembuhkan dengan cara memaksimalkan kualitas hidup pasien, mengurangi gejala yang mengganggu, mengurangi nyeri, dengan memperhatikan aspek psikologis dan spiritual.

Patologi: ilmu yang mempelajari penyakit dan proses terjadinya suatu penyakit.

Pejamu: keadaan manusia yang sedemikian rupa sehingga menjadi faktor risiko untuk terjadinya penyakit.

Plateau: taraf tanpa kemajuan; fase stabil.

Prevalensi: proporsi dari populasi yang memiliki karakteristik tertentu dalam jangka waktu tertentu.

Prognosis: prediksi mengenai perkembangan suatu penyakit.

Progressive: berkembang terus-menerus

PFS: progression-free survival adalah lamanya waktu di mana penyakit pasien tidak bertambah parah selama dan setelah mendapat pengobatan.

Proliferasi: fase sel saat mengalami pengulangan siklus tanpa hambatan.

R

Radiasi: suatu proses di mana energi dilepaskan oleh suatu atom.

Recist: suatu kriteria respons tumor yang telah distandarisasi.

Redundansi: tidak lagi berguna.

Rejimen: aturan.

Remisi: pengurangan.

Replikasi: kemampuan memperbanyak diri.

Reseptor: molekul protein yang menerima sinyal kimia dari luar sel.

Resistansi: bersifat melawan/menentang.

Responsivitas: kemampuan daya tanggap.

S

Senyawa: zat yang dapat diuraikan menjadi dua zat atau lebih dengan cara kimia.

Siklus: putaran waktu yang di dalamnya terdapat rangkaian kejadian berulang.

Sintesis: reaksi kimia antara dua atau lebih zat membentuk satu zat baru.

Sitokrom: hemoprotein yang mengandung gugus heme dan berfungsi sebagai pengusung electron.

Sirkulasi: peredaran.

Sitologi: ilmu yang mempelajari sel yang berasal dari tubuh manusia baik yang terlepas sendiri dari permukaan epitel atau yang diambil dari berbagai tempat dengan cara tertentu.

Stable: stabil; tetap.

Stadium: tingkatan atau perkembangan suatu proses.

Stagnasi: keadaan terhenti.

Stigma: pandangan negatif yang didapat seseorang dari masyarakat maupun lingkungan.

Spektrum: gambaran.

Substansi: zat; unsur.

T

TKI: tirosin kinase inhibitor merupakan terapi kanker untuk pasien dengan mutasi EGFR.

Toksik: mengandung racun.

Toleransi: batas ukur yang diperbolehkan.

Transduksi: proses mengubah dari suatu bentuk ke bentuk lain.

Translokasi: pemindahan tempat.

Tumor: pembengkakan jaringan tubuh karena kondisi tidak normal.

V

VEGF : vascular endothelial growth factor adalah salah satu faktor penting dalam proses angiogenesis.

Tentang Penulis



Dr. Laksmi Wulandari, dr., Sp.P(K), FCCP, FISCM, FISR.

Lahir di Surabaya pada tanggal 16 Mei 1968, lulus Pendidikan Dokter dari Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga pada tahun 1993, selanjutnya bekerja sebagai Dokter Umum di Klinik Kesehatan Muhammadiyah Surabaya tahun 1993–1994. Pada tahun 1994–1997 bekerja sebagai Dokter Umum di Puskesmas Peneleh Surabaya, selanjutnya bekerja sebagai Dokter Umum di Rumah Sakit Islam Surabaya tahun 1997–1998. Sejak tahun 1999 mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo, Surabaya dan dinyatakan lulus pada tahun 2003, kemudian bekerja sebagai Dokter Spesialis Paru di Rumah Sakit Dr. Zainoel Abidin, Banda Aceh. Pada tahun 2005–2009 bekerja sebagai Staf Medis Fungsional Divisi Infeksi di Departemen/SMF Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Sejak tahun 2009 hingga saat ini bekerja sebagai Staf Medis Fungsional Divisi Onkologi di Departemen/SMF Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Pada tahun 2010 menempuh pendidikan Doktor dalam Ilmu Kedokteran

Program Pascasarjana Universitas Airlangga dan dinyatakan lulus pada tahun 2014. Pada tahun 2016 dilantik sebagai Konsultan Onkologi.

Penulis saat ini aktif dalam berbagai keanggotaan profesional. Sejak tahun 2000–sekarang tergabung dalam Ikatan Dokter Indonesia (IDI). Sejak tahun 2003–sekarang tergabung dalam Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), dan saat ini menjabat sebagai Ketua PDPI Cabang Jawa Timur. Sejak tahun 2006–sekarang tergabung dalam Perhimpunan Dokter Peduli HIV/AIDS Indonesia. Sejak tahun 2010–sekarang tergabung dalam Fellow of American Colleague of Chest Physician (FCCP). Sejak tahun 2015–sekarang tergabung dalam International Association For The Study of Lung Cancer (IASLC). Sejak tahun 2016–sekarang tergabung dalam Fellow of The Indonesian Society of Community Medicine (FISCM). Sejak tahun 2019–sekarang tergabung dalam Fellow of Indonesian Society of Respirology (FISR).

Berbagai pelatihan dan kursus bidang Pulmonologi dan Onkologi baik di dalam maupun luar negeri telah diikuti. Pada tahun 2008 mengikuti "*Workshop on Lung Cancer Chemotherapy*" di Surabaya. Pada tahun 2006 mengikuti "*Training on IPASS (Iressa Pan-Asia Study on Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer) Study Conduct*" di Shanghai, China. Pada tahun 2018 mengikuti "*IASLC School of Thoracic Oncology*" di Cordoba, Argentina.

Sejak tahun 2006 penulis telah berpartisipasi dalam berbagai publikasi ilmiah sebagai *author* dan *co-author* di jurnal nasional dan internasional, serta sebagai pembicara di seminar nasional dan internasional. Pada tahun 2006 sebagai *co-investigator* dalam *IPASS Study (Iressa Pan-Asia Study on Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer)* di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Pada tahun 2008 sebagai *co-investigator* dalam *ADVIGO Study (Advancing IGF – 1R in Oncology) in Advanced Non-Small-Lung Cancer; randomized, open label, phase 3 trial of Erlotinib alone or in combination with CP 751-871* di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Pada tahun 2009 sebagai *co-investigator* dalam *FAST-ACT II Study (First-line Asian Sequential Tarceva plus Chemotherapy Trial Study In Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer)* di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Pada tahun 2012 sebagai *principal investigator* dalam *Racotumomab Trial (A prospective, randomized, multicenter, open label phase III study of active specific immunotherapy with racotumomab plus best support treatment versus best support treatment in patients with advanced non-small lung cancer)* di RSUD Dr. Soetomo,

Surabaya. Pada tahun 2013 sebagai *principal investigator* dalam *IGNITE Study (A diagnostic study to determine the prevalence of EGFR Mutation in Asian and Russian patients with advanced NSLC (NSLC) of Adenocarcinoma and non-Adenocarcinoma histology)* di RSUD Dr Soetomo, Surabaya.

Dalam bidang pendidikan saat ini penulis aktif bekerja sebagai dosen Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo, Surabaya. Penulis berpengalaman membimbing tugas termasuk Karya Akhir Mahasiswa, serta sebagai Promotor dan Ko-promotor mahasiswa S-3.

Dalam bidang penelitian penulis merupakan *reviewer* naskah pada “Jurnal Kesehatan Soetomo” di RSUD Dr. Soetomo dan “Jurnal Respirasi” di Universitas Airlangga. Penulis sampai sekarang aktif dalam kelompok peneliti Lembaga Penyakit Tropis – Universitas Airlangga. Penulis juga merupakan Ketua CRU (*Clinical Research Unit*) RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.

**Terapi Personal
sebagai
Upaya Terobosan
dalam Pengobatan
Kanker Paru**



Airlangga
University
Press

ISBN 978-602-473-634-1



9 786024 738341