

ARTIKEL TINJAUAN: FARMAKOGENOMIK NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

Almira Tsaniya Gita

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
almiratsaniyag@gmail.com

ABSTRAK

Farmakogenomik merupakan cabang dari farmakologi yang mempelajari variasi gen tiap individu yang bisa disebabkan oleh mutasi ataupun polimorfisme dari suatu gen, sehingga menyebabkan perbedaan respon tiap individu terhadap obat. Pengobatan individu terus dikembangkan untuk meningkatkan efektifitas serta menurunkan efek toksisitas dari penggunaan obat dengan harapan pasien dapat cepat sembuh dan meningkatnya kualitas hidup pasien. Termasuk penyakit *non-small-cell lung cancer* (NSCLC) yang merupakan kanker paru penyebab utama kematian di dunia. Penyebab utama penyakit ini ialah asap rokok yang masuk ke dalam tubuh. Banyak upaya yang telah dilakukan untuk kesembuhan *non-small-cell lung cancer* ini seperti pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi, namun tingkat kesembuhan dan harapan hidup pasien masih cukup rendah. Artikel ini ditulis untuk memberikan gambaran pendekatan farmakogenomik terhadap mekanisme penyakit dan aktivitas obat penyakit *non-small-cell lung cancer*.

Kata kunci: Farmakogenomik, *Non-small-cell lung cancer*.

ABSTRACT

Pharmacogenomics is a branch of pharmacology studying the individual gene variation caused by mutations or polymorphism of a gene, thus causing differences in individual responses to the drug. Individual treatment continues to be developed to improve the effectiveness as well as reduce the toxicity effects of drug use in the hope that the patient can recover quickly and increase patient survival. Including non-small-cell lung cancer (NSCLC) disease which is the lung cancer the leading cause of death in the world. The main cause of this disease is cigarette smoke that enters the body. Many efforts have been made to cure this NSCLC such as surgery, chemotherapy, and radiotherapy, but the healing rate and life expectancy of patients is still quite low. This article was written to provide an overview of the pharmacogenomics approach to the mechanism of disease and drug activity of non-small-cell lung cancer.

Keywords: *Pharmacogenomic, Non-small-cell lung cancer.*

Diserahkan: 5 Juli 2018, Diterima 5 Agustus 2018

Pendahuluan

Kanker paru merupakan penyebab utama kematian di dunia (Siegel, et al., 2015). Lebih dari 70% pasien didiagnosis kanker paru pada tingkat lanjut dan mendapatkan perawatan paliatif. (Schiller, et al., 2002).

Terdapat dua tipe kanker paru yaitu *small cell lung cancer* (SCLC) dan *non-small cell lung cancer* (NSCLC), namun 85% kasus kanker paru yaitu NSCLC (Alghamdi, et al., 2018).

Farmakogenomik digunakan sebagai basis genetik perbedaan respon obat antarindividu. Kurangnya respon dan efek

samping serta resistensi obat dalam pengobatan NSCLC menyebabkan pentingnya mengetahui perubahan molekular yang terjadi pada pasien yang telah didiagnosa NSCLC (Weng, et al., 2013). Kebanyakan terjadi mutase pada EGFR yang ditemukan 10-15% pasien dan penyusunan kembali ALK-EML4 4-7% pasien (Kris, et al., 2014).

Bahan dan Metode

Review artikel ini dilakukan dengan pencarian studi literatur yang didapat dari internet dengan kata kunci “Farmakogenomik”, “*Non-small-cell lung cancer*”, “*Molecular target*”. Sumber literature yang digunakan yaitu berupa jurnal internasional yang telah dipublikasikan pada beberapa situs, seperti Pubmed, NCBI, dan Elsevier.

Hasil dan Pembahasan

Pengobatan Non-Small Lung Cancer

1. Cisplastatin (CDDP)

Cis-diamminedichloplatinum (Cisplastatin) banyak digunakan sebagai kemoterapi yang memiliki aktivitas antineoplastic dengan membentuk *cross-link* yang menyebabkan apoptosis (Ryu, et al., 2004). ERCC1 dan RRM1 menjadi prediktor terhadap resistensi obat ini. (Isla, et al., 2014).

2. Gemcitabine.

Obat ini digunakan untuk pengobatan NSCLC dan pada uji fase II menunjukkan rata-rata respon tervalidasi lebih dari 20% pada pasien NSCLC (Danesi, et al., 2009). Gemcitabine terfosforilasi menjadi bentuk metabolit aktifnya yaitu *diphosphate* (dFdCDP) dan *triphosphate* (dFdCTP) yang menghambat *ribonucleotide reductase* (RR) dan sintesis DNA (s). Gemcitabine menggunakan sitotoksitas dari penghambatan RR dan meningkatkan ekspresi RR subunit 1 (RRM1) yang berhubungan dengan resistensi dalam garis sel NSCLC. Pasien NSCLC dengan kemoterapi gemcitabine/CDDP *neoadjuvant* diuntungkan karena ekspresi RRM1 yang rendah (Davidson, et al., 2004).

3. Fluoropyrimidines.

Kombinasi urasil dan tegafur dengan rasio molar 4:1 efektif untuk kemoterapi *adjuvant* NSCLC (Hamada, et al., 2005). UFT merupakan prodrug antimetabolit 5-FU dan penggunaannya dapat ditentukan dengan melihat ekspresi TS (*Thymidylate synthase*) dan DPD (*dihidopirimidin dehydrogenase*) yang merupakan enzim penunjuk resistensi dari obat ini, semakin tinggi DPD dan TS maka pasien semakin resisten terhadap UFT (Danesi, et al., 2009).

4. Paclitaxel

Tingginya tinggi konsentrasi β -III-tubulin berhubungan dengan rendahnya sensitifitas paclitaxel pada sel NSCLC. Cytochrome P450 CYP2C8 merupakan enzim yang memetabolisme paclitaxel menjadi bentuk tidak aktifnya (Pinard, et al., 2003).

5. Pemetrexed

Pemetrexed merupakan antifolat yang menghambat *thymidylate synthase* (TS), *dihydrofolate reductase* (DHFR), dan *glycinamide ribonucleotida formyltransferase* (GARFT) yang melawan tumor cell lines, termasuk NSCLC (Theicer, et al., 2000). Kombinasi pemetrexed dengan cisplastatin lebih bagus dibanding monoterapi pemetrexed, dan kombinasi pemetrexed dengan docetaxel dijadikan pengobatan lini kedua.

6. Gefitinib

Gefitinib merupakan obat golongan inhibitor protein kinase yang bekerja menghambat enzim protein kinase, sehingga menghambat pembelahan sel kanker. Namun, banyak muncul efek toksisitas dari obat ini seperti ruam, diare, dan hepatotoksik. Pada pasien dengan genotip ABCB1 rs1128503 memiliki faktor resiko yang tinggi terhadap resiko ruam dan diare (Ma, et al., 2016).

Gen untuk Prediksi Pengobatan NSCLC

1. ERCC1

Gen yang mengkode protein bagian dari molekul *nuclear excision repair* (NER) yang memperbaiki untai DNA yang putus, di mana dengan meningkatnya ekspresi *endonuclease excision repair cross-complementing 1* (ERCC1) diprediksi akibat dari menurunnya respon dan kelangsungan hidup ketika menggunakan cisplastatin (Simon & George, 2007).

2. RRM1

Ribonucleotida reductase M1 (RRM1) terlibat dalam respon terapeutik dari NSCLC dan ekspresinya berhubungan dengan ekspresi ERCC1. (Simon & George, 2007). RRM1 sebagai biomarker prediksi untuk gemcitabine pada pasien NSCLC dengan respon yang lebih tinggi serta meningkatkan kelangsungan hidup pasien kanker menular rendah RRM1 (Gong, et al., 2012)

Kerja dari komposisi pengobatan platinum yaitu menghambat perbanyakan sel dengan merusak DNA secara *irreversible* dengan membentuk formasi intra- dan *interstrand cross-link*. Kebanyakan resisten obat muncul karena detoxifikasi atau perbaikan kerusakan DNA yang efisien dari sistem NER termasuk ERCC1 (Danesi, et al., 2007).

Jalur Molekular

1. EGFR

Mutasi EGFR muncul 10-20% pada pasien bukan keturunan Asia Timur dengan NSCLC dan 40% pada pasien Asia, kebanyakan adenokarsinoma diderita oleh wanita usia muda dan bukan perokok (Shigematsu, et al., 2005). Mutasi yang paling sering ditemukan yaitu pada ekson 19 (adanya penghapusan) atau ekson 21 (Leu858Arg) (Tan, et al., 2016). TKI EGFR merupakan pengobatan lini pertama pada NSCLC yang mengalami mutase pada EGFR dan menunjukkan respon dengan meningkatnya kualitas hidup pasien dibandingkan dengan kemoterapi. Meskipun generasi kedua TKI (misal afatinib) menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup, namun lebih berefek toksik dibandingkan TKI generasi pertama (Tan, et al., 2016).

Reseptor yang termasuk dalam EerBB yaitu ErB₁ (EGFR), ErB₂ (her-2) yang berhubungan dengan pengobatan kanker payudara, ErB₃ dan ErB₄. Bagian ekstraselluler mengikat ligand an bagian intraselluler mengandung tyrosine kinase yang berfungsi untuk memberi sinyal transduksi. Beberapa mutase di gen EGFR meningkatkan aktivitas tyrosine kinase dan selanjutnya meningkatkan resistensi terhadap terapi dengan tyrosine kinase inhibitor (TKIs) (Putaro, et al., 2012).

2. Reseptor VEGF

Reseptor yang termasuk dalam VEGF yaitu VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D. VEGF mengatur pembentukan pembuluh darah baru yang regulasinya menurun dengan adanya terapi EGF-R (Brueckl, et al., 2008).

3. EML₄-ALK

Mutasi dari pengabungan ujung N-terminal pada EML4 yang bergabung dengan domain pada ALK sehingga mengaktifasi tyrosine kinase yang berujung menyebabkan perbanyakan sel (Putaro, et al., 2012).

Simpulan

Kanker paru merupakan penyakit yang dapat dikarakterisasi pada tingkat lanjut. Pengetahuan akan aktivitas serta target obat untuk penyakit NSCLC dapat mempermudah untuk melakukan pendekatan farmakogenomik guna meningkatkan efektivitas serta meminimalkan toksisitas dari penggunaan obat NSCLC.

Daftar Pustaka

- Alghamdi, H. I., Alshehri, A. F. & Farhat, G. N., 2018. An overview of mortality & predictors of small-cell and non-small cell lung cancer among Saudi patients. *Epidemiology and Global Health*.
- Brueckl, W. M. et al., 2008. Increased Vascular-Endothelial Growth Factor

- (VEGF) Tumor Expression and Response to Epidermal Growth Factor Receptor (EGF-R) Inhibitor Erlotinib in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). *Thoracic Oncology*, 3(3), pp. 314-316.
- Danesi, R. et al., 2009. Pharmacogenomics In Non-Small-Cell Lung Cancer Chemotherapy. Elsevier.
- Danesi, R., Pasqualetti, G., Giovanneti, E. & Tacca, M. D., 2007. The Role of Pharmacogenetics in Adjuvant Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Thoracic Oncology*, Volume 2, pp. 27-30.
- Davidson, J. D. et al., 2004. An Increase in the Expression of Ribonucleotide Reductase Large Subunit 1 Is Associated with Gemcitabine Resistance in Non-Small Cell Lung Cancer Cell Lines. *Cancer Research*, Volume 64, pp. 3761-3766.
- Gong, W. et al., 2012. RRM1 expression and clinical outcome of gemcitabine-containing chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *Lung Cancer*, Volume 75, pp. 347-380.
- Hamada, C. et al., 2005. Meta-Analysis of Postoperative Adjuvant Chemotherapy with Tegafur-Uracil in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Oncology*, 23(22).
- Isla, D. et al., 2014. Single nucleotide polymorphisms and outcome in docetaxel-cisplatin-treated advanced non-small-cell lung cancer. *Annals of Oncology*, Volume 15, pp. 1194-1203.
- Kris, M. G. et al., 2014. Using Multiplexed Assays of Oncogenic Drivers in Lung Cancers to Select Targeted Drugs. *JAMA*, 311(19).
- Ma, Y. et al., 2016. Determinants of Gefitinib Toxicity in Advance Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) : A Pharmacogenomic Study of Metabolic Enzymes and Transporters. *The Pharmacogenomics* , pp. 1-6.
- Peters, G. J. et al., 2000. Basis for effective combination cancer chemotherapy with antimetabolites.. *Pharmacology & Therapeutics*, Volume 87, pp. 227-253.
- Pinard, P. V. et al., 2003. Analysis of Tubulin Isotypes and Mutation from Taxol-Resistant Cells by Combined Isoelectrofocusing and Mass Spectrometry.. *Biochemistry*, 42(18), pp. 5349-5357.
- Putaro, P. M., Schneider, T., Rodriguez, R. & Fruh, M., 2012. Targeted Therapy in non-small cell lung cancer. *Breathe*, 8(3).
- Ryu, J. S. et al., 2004. Association between polymorphisms of ERCC1 and XPD and survival in non-small-cell lung cancer patients treated with cisplatin combination chemotherapy. *Lung Cancer*, Volume 44, pp. 311-316.

- Schiller, J. H., Harrington, D., Belani, C. P. & Langer, C., 2002. Comparasion of Four Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*, Volume 346, pp. 92-98.
- Shigematsu, H. et al., 2005. Clinical and Biological Features Assiciated with Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutation in Lung Cancers. *National Cancer Institute*, 97(5).
- Siegel, R., Millerr, K. & Jemal, A., 2015. Cancer Statistics. *Clin*, Volume 65, pp. 5-29.
- Simon & George, 2007. Pharmacogenomic application in the management of non-small cell lung cancer (NSCLC): from clinical trials to clinical practice. *Thoracic Oncology*, 2(8).
- Tan, D. S. et al., 2016. The International Association for the Study of Lung Cancer Consensur Statement on Optimizing Management of EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Status in 2016. *Thoracic Oncology*, 11(7), pp. 946-963.
- Theicer, B. A. et al., 2000. Treatment Regimens Including the Multitargeted Antifolate LY231514 in Human Tumor Xanografts. *Clinical Cancer Research*, Volume 6, pp. 1016-1023.
- Van der, n.d. Basis for effective combination cancer chemotherapy with antimetabolites.. *Pharmacology & Therapeutics*.
- Weng, L., Zhang, L., Peng, Y. & Huang, R. S., 2013. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: a bridge to individualized cancer therapy. *Pharmacogenomic*, 14(3), pp. 315-324.