

## EDITORIAL

# Indikasi, Faktor Prognostik & Prediktif, serta Optimalisasi Terapi Target

Beberapa pertanyaan yang sering diajukan oleh para sejawat ahli paru pada pengobatan dengan terapi target berkisar tentang kapan, berapa lama dan kepada siapa obat ini sebaiknya diberikan. Apakah obat ini bisa dikombinasi dengan modaliti lain?. Serta kerancuan dalam memberi arti faktor prognosis dan faktor prediktif –yang sering disamakan artinya- pada pengobatan dengan terapi target. Oleh karena itu review ini diangkat sebagai editorial. Semoga dapat dimanfaatkan sebagai bahan pertimbangan dalam pemberian terapi target.

## INDIKASI / REKOMENDASI

Terapi target untuk kanker paru relatif masih baru sehingga belum ada indikasi penggunaan yang definitif berdasar 'evidence based medicine'. Indikasi penggunaan erotinib dan gefitinib masih berdasar rekomendasi dari masing-masing pusat studi dan komite ahli yang terkait, antara lain sebagai

1. terapi pemeliharaan(maintenance) setelah kemoradioterapi dan terapi konsolidasi dengan docetaxel pada pasien KPKBSK stage III yang inoperabel (SWOG 0023)
2. terapi pemeliharaan setelah kemoterapi induksi berbasis platinum pada pasien KPKBSK lanjut stage III/IV (EORTC 08021)
3. terapi ajuvan setelah menjalani operasi secara komplis pada pasien KPKBSK dengan stage IIB dan IIIA (National Cancer Institute of Canada: NCIC)
4. kemoprevensi bagi para perokok dan bekas perokok dengan riwayat 'smoking related cancer'(Specialized Program of Research Excellence(SPORE) trial).<sup>1</sup>

Beberapa manfaat lain yang sedang dalam penelitian, yaitu

- sebagai *radiocensitizer* karena berpengaruh pada mutasi sel, yaitu dapat memperlambat fase *pause* yang ditengarai merupakan fase paling sensitif terhadap radioterapi.
- sebagai terapi pilihan untuk sub tipe BAC(Bronchiolo-Alveolar Cancer). Karena aktivitasnya yang tinggi, bahkan untuk BAC dapat dijadikan sebagai faktor prognosis dan prediktif yang independen.
- sebagai terapi lini pertama (first line therapy) pada KPKBSK, terutama untuk pasien lansia (umur > 70th).<sup>2</sup>

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) memberi rekomendasi penggunaan erlotinib (Tarceva 150mg/tablet) dan gefitinib (Iressa 250mg/tablet) sbb<sup>3</sup>,

1. pasien yang akan diterapi harus diketahui terlebih dahulu diagnosis pastinya berdasar histopatologik/sitologik sebagai KPKBSK/NSCLC
2. pasien dengan KPKBSK stage III / IV atau yang inoperabel
3. pengobatan terapi target diberikan setelah mendapat terapi modaliti sebelumnya baik dengan kemoterapi atau kemo-radioterapi.
4. pengobatan lini-pertama diperbolehkan bila pasien menolak atau tidak memenuhi syarat diberikan terapi modaliti lain sebelumnya
5. tidak diperlukan syarat khusus seperti syarat-syarat penggunaan dengan obat-obat sitostatika
6. tampilan atau *performance status* tidak menjadi bahan pertimbangan
7. lama pemberian : obat diberikan sampai obat tidak memberi respon lagi.

### **PROGNOSTIC FACTORS & PREDICTIVE FACTORS**

Faktor prognosis atau *prognostic factor* didefinisikan *as a measurable variable that correlates with the natural history of the disease*.<sup>4</sup> Dalam hal yang berkaitan dengan penatalaksanaan kanker paru dapat dianggap sebagai faktor-faktor yang berpengaruh secara umum pada perjalanan penyakitnya baik yang tidak diobati atau yang mendapat pengobatan, dalam bentuk apa saja. Pengobatan dalam hal ini bisa berupa pembedahan, radioterapi, kemoterapi atau BSC (best supportive care).

Termasuk faktor prognosis kanker paru secara umum, misalnya tampilan atau status performans, stage penyakit, jenis histopatologik, penurunan berat badan, efusi pleura dan sindrom vena kava superior. Bila seseorang dengan kanker paru disertai tampilan rendah, stage penyakit sudah lanjut, atau terjadi penurunan berat badan secara drastis akan mempunyai prognosis buruk<sup>5</sup>.

Sedangkan faktor prediksi atau *predictive factor* diberi definisi *is one that is associated with response to a given therapy*.<sup>4</sup> Dengan demikian per-definisi sebenarnya jelas ada perbedaan antara faktor prognosis dan faktor prediksi.

Faktor prediksi adalah sesuatu yang berpengaruh secara spesifik terhadap jenis pengobatan tertentu. Dalam hal pengobatan dengan terapi target, misalnya dengan gefitinib atau erlotinib, faktor prediksi dibedakan menjadi 3 kategori yaitu klinis, patologis dan marker biologis. Faktor prediksi secara klinis yang berpengaruh a.l, jenis kelamin (perempuan); ras (Asia); riwayat merokok (bukan perokok); dan timbulnya efek-samping (akne/terawat). Dengan demikian bila seseorang dengan kanker paru yang mempunyai faktor-faktor prediksi tersebut akan memberi respon yang baik serta angka tahan hidup lebih tinggi dibanding pasien kanker paru yang tidak mempunyai faktor-faktor prediksi tersebut bila diberi terapi target dari golongan EGFR-TKi. Kategori prediksi berdasar patologi yaitu jenis hitologik. Pada pengobatan dengan EGFR-Tki, jenis adenokarsinoma merupakan faktor prediksi yang baik.<sup>6</sup>

## OPTIMALISASI TERAPI TARGET

### Kombinasi terapi target dengan kemoterapi

Terapi target adalah modaliti baru dalam pengobatan kanker. Secara teoritis, seharusnya akan menambah respon pengobatan bila dikombinasikan dengan terapi standar. Hasil studi pre-klinik membuktikan bahwa penambahan atau kombinasi terapi target dengan kemoterapi memperlihatkan efek sinergistik dalam hal respon anti-tumornya.<sup>(dikutip dari 7)</sup> Hal ini menambah harapan hasil yang lebih baik dalam penatalaksanaan kanker paru. Akan tetapi beberapa uji klinis tidak menyokong harapan tersebut, bahkan empat uji klinis yang melibatkan lebih dari 4000 pasien yang diberi terapi kombinasi gefitinib atau erlotinib yang dikombinasikan dengan karboplatin-paklitaksel atau gemsitabin-sisplatin tidak memperlihatkan manfaat penambahan terapi target pada kemoterapi.<sup>8</sup>

Beberapa penelitian justru memperlihatkan hal sebaliknya, penambahan EGFR-Tki dengan kemoterapi lebih inferior dibanding pemberian secara terpisah. Salah satu alasan mengapa hal tersebut terjadi karena pada penelitian in-vitro bila *EGFR wild-type cell line* dipapar dengan gefitinib menyebabkan *G1-arrest*.<sup>9</sup> Berdasar bukti tersebut dibuat hipotesis bahwa pada saat pembelahan sel fase G1, sel akan resisten terhadap kemoterapi.

Pada binatang percobaan terbukti pemberian gefitinib dosis tinggi yang diberikan selama 2 hari berturut turut sebelum paklitaksel memberi efek inhibisi yang sangat bermakna. Demikian juga pada penelitian in-vitro pemberian gefitinib setelah dosetaksel mempunyai efek sitotoksik lebih tinggi. Dari hasil studi tersebut diperkirakan dengan modifikasi cara pemberian dan dosis akan memperbaiki respon dan hasil pengobatan.

Penelitian fase 2 dengan cara pemberian erlotinib selang-seling dengan kemoterapi serta dosis tinggi telah dilakukan. Studi ini melibatkan 87 pasien yang eligibel, dirandom dalam 3 arm. Semua pasien mendapat kemoterapi kombinasi karboplatin (6AUC) + paklitaksel 200mg/m<sup>2</sup>). Arm I erlotinib 150mg diberikan sebelum kemoterapi pada hari 1 dan hari ke 2, sedangkan kemoterapi hari ke 3 pada tiap siklus (150 PRE). Arm II erlotinib 1500mg juga diberikan sebelum kemoterapi yaitu pada hari 1 dan hari ke 2, hari ke 3 kemoterapi pada tiap siklus (1500 PRE). Arm3 erlotinib 150mg diberikan sesudah kemoterapi pada hari 1 dan hari ke 2, sedangkan kemoterapi hari ke 3 pada tiap siklus (150 POST). Hasil dari studi ini memperlihatkan bahwa erlotinib dosis tinggi sebesar 1500mg yang diberikan sebelum kemoterapi (arm 3 : 1500 PRE) memberi respon terbaik dan angka tahan hidup terpanjang.<sup>7</sup>

### Terapi target sebagai Lini kedua dan lini ketiga (2nd & 3rd -line)

Pemberian EGFR-TKi dan anti-angiogenesis sebagai lini ke 2 atau lini ke 3, setelah kemoterapi standar yang sudah tidak respon lagi jelas terbukti manfaatnya. Gefitinib bila dibanding plasebo hasilnya lebih baik. Juga tidak inferior dibanding pemberian kemoterapi standar lini ke 2. Beberapa penelitian dengan nama IDEAL 1,<sup>10</sup> IDEAL 2,<sup>6</sup> SIGN-trial,<sup>11</sup> ISTANA,<sup>12</sup> dan INTEREST<sup>13</sup>, suatu penelitian uji klinik fase III membandingkan gefitinib dengan dosetaksel terandom membuktikan hal tersebut.

Erlotinib bila disbanding placebo pada pengobatan lini pertama dan lini kedua pada penelitian dengan nama BR-21, secara bermakna juga lebih efektif.<sup>14</sup>

### Terapi target sebagai lini pertama (1<sup>st</sup>-line)

Berbeda dengan uji klinik-uji klinik untuk obat yang lain, uji klinik terapi target memang didahului uji klinik sebagai pengobatan lini ke 2 dan lini ke 3, yaitu sebagai pengobatan setelah pengobatan dengan kemoterapi sebelumnya telah gagal. Uji klinik sebagai pengobatan lini pertama kemudian baru menyusul.

Uji klinik fase III dengan nama IPASS\*<sup>15</sup> yang melibatkan 609 pasien dengan sub-set berkebangsan Asia-Timur, jenis adenokarsinoma, serta riwayat bukan perokok, diberikan gefitinib sebagai lini pertama dibandingkan kombinasi karboplatin dengan paklitaksel. Hasil uji klinik ini menyimpulkan bahwa gefitinib 250mg lebih superior dibanding kombinasi karboplatin + paklitaksel sebagai pengobatan lini pertama pada pasien dengan adenokarsinoma lanjut, ras Asia-Timur serta bukan perokok.

Uji klinik lain dengan nama-nama TITAN-SLS (erlotinib versus docetaxel or pemetrexed), TOPICAL (erlotinib or placebo as first line treatment in those unsuitable for chemotherapy) dan TORCH (erlotinib first line then chemotherapy second line versus chemotherapy first line then erlotinib second line) sedang berjalan (dikutip dari 16).

### DAFTAR PUSTAKA

1. Manegold C. EGFR-targeted therapies: expanding the boundaries of cancer treatment?. *Signal* 2003;4:2-3.
2. Giaccone G. Targeting HER1/EGFR in cancer therapy. *Future Oncol* 2005;1:449-460.
3. IASLC-Indonesia Chapter & Pertemuan PDPI, Bali 2008.
4. Bradley KT. CAP Cancer Committee. Prognostic and Predictive Factors in Breast Cancer. *Newspath*. Sept 1. 2007.
5. Shaw GL & Baltz JK. Lung Cancer, in Kirkwood (Eds). *Current Cancer Therapeutics*. 2<sup>nd</sup> Ed. Churchill Livingstone 1996: 165-72.
6. Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with NSCLC: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2149-2158
7. Riely GJ, Rizvi NA, Kris MG et al. Randomized Phase II Study of Pulse Erlotinib Before or After Carboplatin and Paclitaxel in Current or Former Smokers With Advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2009;27 : 264-270.
8. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non small cell lung cancer: A phase III trial-INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004;22:785-794.
9. Chang GC, Hsu SL, Tsai JR, et al. Molecular mechanism of ZD 1839 induced G1-cell cycle arrest and apoptosis in human lung adenocarcinoma A549 cells. *Biochem Pharmacol* 2004;68:1453-1464.
10. Fukuoka M, Yano S, Giaccone B et al. Multi-institutional randomized phase II trial gefitinib for previously treated patients with advanced NSCLC. *J Clin Oncol* 2003;21:2237-2246.
11. Cufer T, Vrdoljak E, Gaafar R et al. Phase II open-label, randomized study (SIGN) of single agent gefitinib (IRESSA) or docetaxel as second line therapy in patients with advanced NSCLC. *Anticancer Drugs* 2006;17:401-409.
12. Lee DH, Lim SW, Park K, et al. A phase II open-label study of gefitinib versus docetaxel in patients with advanced NSCLC who have previously received platinum-based chemotherapy (abstract 8025). *ASCO* 2008.
13. Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell-lung cancer (INTEREST) : A randomized phase III trial. *Lancet* 2008;372:1809-1818.

14. Sheperd FA, Rodrigues PI, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2005;353:123-132.
15. Mok TS, Thongprasert S, Saijo N, Margono B, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. N Engl J Med 2009;361:1-11.
16. Manegold C. Non-Small Cell Lung Cancer treatmet. Uni-med Science – International Medical Publisher. Bremen 2007.

\*Negara-nagara yang di ikutsertakan dalam penelitian multi-senter ini adalah China, Indonesia, Jepang, Malaysia, Filipina, Hongkong, Taiwan, dan Thailand.

ES