

Farmakoterapi Mutakhir Keganasan

Yasavati Kurnia

Staf Pengajar Departemen Farmakologi FK Ukrida
Alamat Korespondensi : Jl. Arjuna Utara No.6 Jakarta 11510

Abstrak

Akhir-akhir ini kasus keganasan meningkat dengan pesat, terutama kanker paru-paru, menjadi penyebab kematian kedua setelah penyakit jantung. *UICC (Union for International Cancer Control)* telah mendeklarasikan *Debunk the Myth of Cancer* dalam peringatan Hari Kanker Sedunia 2014.

Dalam dekade akhir ini, banyak kemajuan dalam mengenali patofisiologi kanker, sehingga ditemukan sediaan-sediaan baru yang dibuat berdasarkan imunologis misalnya sediaan biologis, sediaan antiangiogenesis, sediaan target dan lain-lain. Diharapkan dengan sediaan-sediaan ini yang lebih efektif, pemberiannya dapat per-oral satu kali sehari, sehingga meningkatkan kepatuhan penderita. Dengan demikian dapat memperpanjang masa *survival* dari penderita kanker.

Masih diperlukan banyak penelitian lain yang akan semakin memberikan kenyamanan bagi penderita kanker yang biasanya sudah ditakuti dengan “momok kemoterapi”, sehingga menghindari dari pengobatan rasional dan lari ke pengobatan alternatif.

Kata kunci: mitos kanker, patofisiologi kanker, sediaan baru antikanker

Abstracts

The incidence of malignancy is increasing fast in recent years, especially lung cancer, which now the second cause of mortality after cardiovascular diseases. UICC (Union for International Cancer Control) declared “Debunk the myth of cancer” as the topic of this year World Cancer day 2014.

In recent years there has been marked progress in understanding the pathophysiology of cancer, since then numerous new anticancer have been developed based on anti-inflammation, immunologies pro- perties and angiogenesis process. Most of this new anticancer can be delivered oral, given once a day and can make patient’s compliance better.

With this new development in anticancer therapy, we hope the survival rate will prolonged and Cancer patients will not take “alternative therapy” because their are afraid of Chemotherapy.

Key Words: *Cancer Myth, Pathophysiology of cancer and new anticancer.*

Pendahuluan

World Health Organization (WHO) akhir-akhir ini telah menyatakan adanya 4 jenis penyakit *non communicable diseases* yang banyak dijumpai pada masyarakat saat ini ialah (1) penyakit jantung, hipertensi dan stroke (2) Diabetes Mellitus (3) penyakit keganasan (kanker) dan (4) penyakit obstruksi pernafasan kronis (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease* = COPD). Selain itu kitapun melihat bertambahnya kasus-kasus keganasan (kanker) yang terjadi pada masyarakat akhir-akhir ini. Sehingga dalam rangka memperingati Hari Kanker Sedunia, tanggal 4 Februari 2014 yang lalu *UICC (Union for International Cancer Control)* secara khusus memfokuskan temanya “*Debunk the Mith of Cancer*”. Dan seperti dimaklumi juga pada saat ini penyakit keganasan (kanker) menduduki tempat kedua (23.5%) sebagai penyebab kematian, dibawah penyebab kematian utama yaitu penyakit kardiovaskuler (33%).

Banyak kemajuan diperoleh akhir-akhir ini dalam pengobatan kanker, ditambah lagi dengan harus disingkirkannya mitos-mitos yang jelas-jelas salah tentang kanker, yang sering kali menghambat penderita untuk mencari pengobatan sedini mungkin, sehingga diperoleh *survivor rate* yang tinggi. Selain itu dengan perkembangan ilmu pengetahuan banyak patofisiologi serta faktor-faktor baik yang menyebabkan kanker maupun yang bisa diusahakan untuk mencegah kanker, sehingga masyarakat harus diedukasi agar tidak mempunyai persepsi yang salah terhadap kanker. Saat ini kanker sama kedudukannya sebagai penyakit kronis lainnya, bila dideteksi secara dini dan diobati segera maka kemungkinan hidup (*survivor rate*) akan meningkat.

Dibawah ini akan dibahas farmakoterapi terkini dari berbagai jenis kanker yang banyak ditemui di masyarakat dan juga dikemukakan secara singkat mitor-mitos dan faktanya mengenai kanker agar pemahaman mengenai penyakit yang menjadi momok “vonis mati” dimasyarakat mendapat perhatian yang sepatutnya.

Farmakoterapi Kanker

Kanker adalah suatu kelompok penyakit yang ditandai dengan pertumbuhan sel yang tidak terkendali, menginvasi jaringan lokal dan dapat bermetastasis jauh. Di Amerika menjadi penyebab kematian utama penduduk yang berumur kurang dari 85 tahun. Empat jenis kanker yang paling umum dijumpai ialah kanker prostat, payudara,

paru-paru dan kolorektal. Pemahaman mengenai mekanisme kerja kemoterapi dan toksisitasnya dapat mencegah terjadinya efek samping dan toksisitas yang sering ditakuti oleh penderita kanker sehingga kata-kata kemoterapi saja sudah menjadi momok yang menakutkan bagi mereka.

Empat cara penanganan kanker secara umum ialah pembedahan, radiasi, kemoterapi dan terapi biologis, dimana pembedahan merupakan cara penanganan yang tertua. Pembedahan masih tetap merupakan pilihan utama terutama untuk kanker dengan tumor solid yang terdiagnosis dalam stadium dini. Radioterapi yang mula-mula digunakan pada akhir tahun 1800, sampai sekarang masih merupakan etrapi utama berbagai jenis kanker, miksalnya kankier nasofaring. Pembedahan dan radiasi merupakan terapi yang bersifat lokal, dan akan memberikan hasil yang baik bila kanker benar-benar masih terlokalisir, sedang untuk kanker yang sudah bermetastases, kedua terapi ini sering kali mengalami kegagalan. Kemoterapi termasuk hormonal dapat mencapai sirkulasi sistemik dan secara teoritis diperkirakan dapat menjangkau tumor primer dan juga metastasesnya. Akhir-akhir ini muncul sediaan biologis yang menyangkut sistem kekebalan, misalnya interferon dan interleukin (Ils) dan terapi targeted misalnya antibodi monoklonal, yang dapat memberikan efek yang lebih luas.

Tujuan Kemoterapi

Kemoterapi digunakan pertama kali untuk penderita kanker pada tahun 1941, sewaktu Goodman dan Gilman menggunakan sediaan nitrogen mustard untuk pertama kali pada penderita limfoma. Sejak saat itu, banyak sediaan neoplastik lain telah dibuat dan telah dipelajari penggunaannya pada berbagai keganasan. Kemoterapi biasanya dirancang sebagai terapi inisial untuk tujuan paliatif, mungkin bertujuan untuk mengecilkan ukuran tumor atau menunda pertumbuhan tumor. Terapi dengan bahan sitotoksik merupakan terapi kuratif primer untuk beberapa keganasan termasuk leukemia, koriokarsinoma dan kanker testis.

Bahasan Ringkas Sediaan Antikanker Mutakhir

Dibawah ini akan dibahas sediaan-sediaan kemoterapi baru yang dipakai untuk mengatasi berbagai jenis kanker serta perkembangan terbaru pengobatan kanker dengan menggunakan sediaan biologis (*biological agents*), sediaan target

(*targeted therapy*) dan terapi imun (*immune therapy*). Juga dikemukakan kriteria keberhasilan dan faktor-faktor yang mengganggu respons kemoterapi. Selain itu cara pemberian oral yang sekarang banyak dipakai tentunya memberikan rasa lebih nyaman bagi penderita, sehingga meningkatkan keberhasilan terapi.

Antibodi Monoklonal

Saat ini antibodi monoklonal sudah merupakan sediaan yang banyak digunakan dalam terapi kanker. Antibodi monoklonal (*Monoclonal Antibodies = MoABs*) terdiri dari sekuens imunoglobulin yang diketahui dapat mengenali antigen spesifik atau protein pada permukaan sel. Ada 5 kelas imunoglobulin (IgA, IgD, IgE, IgG dan IgM), dengan IgG yang paling sering digunakan dalam terapi.

Dua kelas utama dari *MoABs* yang digunakan untuk terapi kanker, di antaranya yang paling umum adalah *MoABs* yang *unconjugated* atau *naked*. Kelas lainnya adalah *immunoconjugates*, adalah *MoABs* yang terkonjugasi pada toksin (imunotoksin), sediaan kemoterapi atau partikel radioaktif (radioimunokonjugasi). *MoABs* dapat juga dibagi menjadi sediaan yang menargetkan antigen permukaan sel dan menginduksi kematian sel dan yang menargetkan reseptor *growth factor* atau *ligands*. Nomenklatur *standard* telah dibentuk untuk menamakan *MoABs* dan dapat menjadi informasi bagi klinikus. Huruf o, u, xi dan zu sebelum "mab" mengindikasikan murin, manusia, *chimera* dan bahan *humanized*.

MoAbs yang pertama digunakan pada manusia adalah *murine*, namun kebanyakan *MoABs* yang digunakan sekarang ialah *chimeric*, *humanized* atau *human* keseluruhannya, yang masing-masing berbeda dalam jumlah komponen asingnya. Hipersensitivitas dan reaksi *infusion-related* dengan atau tanpa terbentuknya *Human-Antimouse Antibodies (HAMAs)*, terbesar diperoleh dari antibodi *murine* dan paling kecil oleh antibodi *humanized*. Antibodi manusia jarang menyebabkan reaksi *HAMAs*, namun klinikus tetap harus berhati-hati bila memberikan *MoABs* karena reaksi *HAMA-like* yang tidak biasa dapat timbul akibat *MoABs chimeric* dan *humanized*. Derajat hebatnya reaksi ini berkisar dari ringan (demam, menggigil, mual dan *rash*) sampai hebat, yaitu anafilaksis yang mengancam jiwa dengan kolaps kardiopulmoner. Banyak penderita juga mengeluh nyeri punggung selama pemberian infus, dan penderita dengan sel tumor yang beredar pada

aliran darah mempunyai resiko tertinggi untuk mengalami reaksi hebat, sehingga penderita harus dimonitor ketat selama pemberian obat, dan kebanyakan penderita memerlukan premedikasi dengan antihistamin dan asetaminofen.

Ada berbagai mekanisme dimana *MoABs* dapat menginduksi kematian sel. *MoABs unconjugated* yang menargetkan antigen di permukaan sel kanker dapat menyebabkan terbunuhnya sel secara langsung melalui aktivasi komplemen (*Complement-dependent cytotoxicity = CDC*), *antibody-dependent cellular toxicity (ADCC)* atau memacu reaksi kaskade yang menjurus pada apoptosis sel tumor. CDC dihasilkan bila porsi Fc dari *MoABs* mengaktifasi sistem komplemen yang menjurus pada lisis sel tumor. Pada ADCC, sel efektor yang mengandung reseptor Fc yang terikat pada bagian Fc dari *MoABs*, melarutkan atau memfagositosis sel yang mengandung antibodi, selain itu *Natural Killer Cell*, monosit dan makrofag semuanya juga dapat memediasi ADCC. Akhirnya ikatan antibodi ini dapat menghasilkan transmisi signal yang menginduksi apoptosis atau program kematian sel dalam sel target.

Sediaan Antibodi Monoklonal Glikoprotein Permukaan Sel (*Cell Surface Glycoprotein Monoclonal Antibodies*)

a. Gemtuzumab Ozogamicin

Terdiri dari rekombinan *humanized* anti-CD33 MoAB yang berkonjugasi dengan derivat kalicheamisin N-asetil-gamma kalicheamisin, suatu sitotoksik antibiotik antitumor yang bergabung dengan ozogamicin. Diberikan dengan dosis 9 mg/m² melalui infus selama 2 jam, serta harus diberikan difenhidramin 50 mg dan asetaminofen 650-1000 mg sejam sebelum infus untuk mencegah terjadinya reaksi infus, seperti demam. Supresi mieloid merupakan reaksi toksisitas hebat, sehingga harus dilakukan monitoring pemeriksaan hitung darah yang ketat, terutama hitung trombosit, juga neutrofil. Sindrom tumor lisis dan gagal ginjal sekunder telah dilaporkan terjadi pada pemberian sediaan ini, sehingga diperlukan pencegahan dengan hidrasi dan pemberian alupurinol. Juga dapat terjadi hepatotoksis, termasuk penyakit veno-oklusif hebat, terutama pada penderita yang memiliki risiko seperti transplantasi sel punca (*stem cell*) sebelum atau sesudahnya, penyakit hati atau fungsi hati abnormal dan pemberian gemtuzumab ozogamicin bersama kemoterapi.

b. Rituximab

Adalah MoAB pertama yang disetujui sebagai sediaan antikanker oleh FDA (November 1997) dan berupa MoAB *chimeric* yang ditujukan langsung pada antigen CD20 pada permukaan sel normal dan sel B malignan. Meskipun mekanisme pastinya tidak diketahui, penjelasan yang mungkin untuk efek antitumornya termasuk terbunuhnya sel B malignan yang dimediasi CDC dan ADCC, bersama dengan efek apoptosis langsung.

Pertama disetujui oleh FDA untuk terapi penderita dengan relaps atau yang refrakter, *low grade* atau folikuler, CD20+, limfoma sel B non Hodgkin (NHLs). Akhir-akhir ini FDA telah menyetujui penggunaannya sebagai terapi lini pertama untuk NHLs baik yang indolen maupun yang agresif, dengan kombinasi dengan kemoterapi. Penggunaan lain rituximab termasuk untuk keganasan dengan ekspresi antigen CD20, misalnya leukemia limfositik kronis sendiri atau dengan kombinasi dengan kemoterapi standard. Selain itu juga telah disetujui FDA untuk terapi artritis rematoid refrakter dan juga berperan dalam berbagai penyakit *immune-mediated* seperti *Waldenstrom's* makroglobulinemia, anemia aplastik dan lainnya.

Sebagian besar efek samping yang ditimbulkan rituximab terjadi selama saat infus pertama dan merupakan kompleks *infusion-related* untuk jumlah sel B yang beredar. Gambaran utama kompleks *infus-related* ialah demam transien, menggigil, mual, astenia dan sakit kepala, karenanya penderita harus diberikan difenhidramin dan asetaminofen sebelum pemberian infus, dan infus harus diberikan secara lambat.

c. Ibritumomab Tiuxetan

Suatu *immunoconjugate* yang terdiri dari anti CD-20 MoAB *murine* dari ibritumomab dan tiutexan. Efek sitotoksitas yang diinduksi oleh radiasi oleh Y-90-ibritumomab tidak saja menyerang sel tumor yang diikatnya, namun juga sel-sel lainnya yang berada dalam radius emisi radio-isotop (*innocent bystander effect*). Konsekuensinya, Y-90-ibritumomab dapat menginduksi kematian sel pada tumor dengan CD20 positif atau negatif dan dapat mengeradikasi jumlah besar sel tumor. Sebagai tambahan ibritumomab menginduksi ADCC, CDC dan apoptosis pada sel target.

Sediaan ini diindikasikan untuk terapi relaps atau refrakternya sel B NHL yang *low grade*, folikuler atau *transformed*, termasuk NHL yang refrakter pada rituximab. Dan karena ibritumomab didapat dari sumber *murine*, satu

jenis terapi saja yang dianjurkan untuk mencegah timbulnya reaksi HAMA.

Efek samping yang dapat ditimbulkan sediaan ini ialah reaksi *infusion-related* yang hebat, termasuk reaksi anafilaksis yang mengancam jiwa, yang terutama muncul pada saat pemberian infus pertama, dengan gejala hipotensi, angioedema, hipoksia atau bronkospasm yang memerlukan penghentian rituximab, In-111 ibritumomab tiuxetan, atau Y-90-ibritumomab tiuxetan. Tidak seperti rituximab, supresi mieloid jarang terjadi.

d. Tositumomab

Suatu antibodi monoklonal *radioimmunoconjugate* CD20 dari *murine* lainnya, yang mirip ibritumomab.

Mekanisme terjadinya kematian sel dengan tositumomab sama dengan yang disebabkan ibritumomab, dengan indikasi sama yaitu pada penderita NHL yang refrakter.

e. Alemtuzumab

Suatu rekombinan MoAB *humanized* yang ditujukan pada CD52 yang diekspresikan pada permukaan sel limfosit B dan T, sel natural killer, monosit dan makrofag. Diindikasikan untuk terapi sel B leukemia limfositik kronik yang telah diobati dengan sediaan *alkylating* dan telah juga gagal dengan terapi fludarabin. Karena kemampuan alemtuzumab mengurangi limfosit B dan T, maka telah diteliti juga penggunaannya untuk regimen pada transplantasi sel punca (*stem cell*), terapi gangguan hematologis autoimun, limfoma yang indolen dan penyakit *graft-versus-host*.

Alemtuzumab diberikan secara infus, dan dapat menimbulkan reaksi *infusion-related*, toksisitas hematologis dan infeksi oportunistik yang hebat sehingga harus diberikan peringatan pada kemasannya. Reaksi infus ini dapat berupa kekakuan (*rigor*) hebat, demam disertai mual, muntah dan rash ringan-sedang. Reaksi yang lebih hebat dapat menimbulkan hipotensi, nafas pendek dan bronkospasm, dan pemberian difenhidramin dan asetaminofen sebelum infus juga dianjurkan. Juga karena CD52 terekspresi pada limfosit, maka alemtuzumab dapat menyebabkan limfopenia termasuk penurunan hitung CD4 dan CD8, yang biasanya terlihat pada terapi minggu keempat, dan biasanya hitung CD4 dan CD8 akan kembali normal setelah 1 tahun. Penderita harus mendapat profilaksis trimetoprim-sulfametoksazol dua kali sehari, tiga kali seminggu untuk infeksi *Pneumocystis jirovecii* dan asiklovir untuk infeksi virus herpes, dan terapi diteruskan selama enam

bulan setelah terapi dengan alemtuzumab atau sampai hitung CD4 mencapai 200 sel/mm^3 untuk mencegah komplikasi.

Sediaan yang Menargetkan Reseptor Growth Hormone dan Ligands

Perkembangan akhir-akhir ini dalam biologi molekuler telah berhasil mengidentifikasi sejumlah jalur dan target potensial yang berhubungan dengan pertumbuhan sel kanker dan survivalnya, misalnya menargetkan jalur *HER* (*Human Epidermal Growth Factor Receptor*)

untuk mengobati berbagai keganasan karena tumor solid. MoABs telah dibuat untuk menargetkan reseptor ekstraseluler dari famili *HER*. Sebagai tambahan inhibitor molekul kecil yang menargetkan jalur transduksi signal intraseluler juga dapat diperoleh oleh para klinikus untuk mengobati berbagai keganasan. Sediaan tambahan menargetkan *vascular endothelial growth factor (VEGF)* ligand atau reseptor dan target lainnya. Famili reseptor *HER* terdiri dari 4 anggota, yang setelah berikatan dengan *ligand growth factor* menghasilkan fosforilasi intraseluler dari faktor transkripsi dan proliferasi sel.

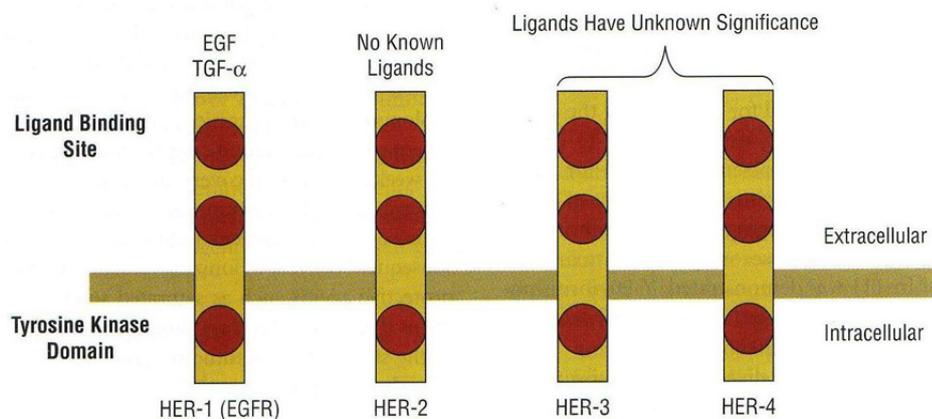


FIGURE 130-8. The HER family of growth factor receptors. All members of the human epidermal growth factor receptor (HER) contain a transmembrane glycoprotein, an extracellular ligand binding site, and a hydrophobic intracellular portion with a tyrosine kinase domain. HER-1 (or more commonly called EGFR [epidermal growth factor receptor]) has several known ligands (commonly implicated in cancer are EGF [epidermal growth factor] and TGF- α [transforming growth factor- α]); HER-2 has no known ligands; while the significance of ligands for HER-3 and HER-4 are unknown at this time. Once the molecule binds to another member of the HER family the tyrosine kinase domain is phosphorylated and genes regulating proliferation, antiapoptosis, and cell transformation are turned on.

Gambar 1. Reseptor Growth Factor Family HER.²

HER-1 lebih sering disebut *EGFR* dan *HER-2* dikenal dioverekspresikan pada beberapa kanker, seperti payudara, paru-paru dan kolon. Aktivasi reseptor ini menimbulkan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol, proliferasi, metastasis tumor dan pencegahan terjadinya apoptosis dalam sel malignan. Sedang peran *HER-3* dan *HER-4* dalam pertumbuhan dan proliferasi sel kanker masih dalam tahap penelitian.

A. Famili Reseptor Human Epidermal Growth Factor

1. Cetuximab

Suatu rekombinan *chimeric MoAB* yang terikat spesifik pada domain *EGFR* ekstraseluler. Cetuximab terikat spesifik pada *EGFR* baik pada sel normal maupun sel tumor dan menghambat secara kompetitif ikatan *epidermal growth factor* dan ligand lainnya, seperti *transforming growth factor- α* . Ikatan cetuximab pada *EGFR* menghalangi dimerisasi reseptor dan fosforilasi *downstream* dan aktivasi reseptor-associated kinase, yang menghasilkan inhibisi produksi *VEGF*.

Penderita dengan metastasis kanker kolorektal - *EGFR-expressing*, yang gagal atau tidak dapat bertoleransi dengan kemoterapi

irinotecan-based, adalah kandidat untuk diberikan cetuximab.

Efek samping serius ialah reaksi *infusion-related* dan tumbuhnya rash yang *acne-like*. Reaksi *infusion-related* yang hebat dan berpotensi fatal misalnya obstruksi jalan nafas yang onsetnya sangat cepat dan hipotensi, hal ini terlihat baik pada pemberian cetuximab tunggal atau dengan kombinasi dengan irinotecan. Untuk mencegahnya dapat diberi premedikasi dengan difenhidramin, untuk meminimalisasi reaksi *infusion-related*. Reaksi kulit dapat hebat, biasanya pada daerah muka, dada atas dan punggung, tapi dapat berlanjut sampai ekstremitas. Reaksi ini mirip pada semua *inhibitor EGFR*, dan rupanya berhubungan dengan fungsi *EGFR* pada folikel rambut, dapat berupa lesi folikuler atau pustuler multipel yang umumnya timbul dalam 2 minggu. Efek samping cetuximab lainnya termasuk lelah, gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah, diare dan konstipasi dan nyeri abdomen.

2. Trastuzumab

Suatu rekombinan *MoAB humanized* yang secara selektif terikat pada *HER-2*. Antibodinya adalah suatu IgG1 kappa yang mengandung bagian *framework* dan bagian *murine* komplementer yang terikat pada *HER-2*. *HER-2* overekspresi kira-kira 1/3 dari penderita kanker payudara dan untuk berbagai derajat keganasan lainnya seperti kanker ovarium, paru-paru dan prostat.

Trastuzumab menghambat progresivitas siklus sel dengan penurunan sel yang memasuki fase S dari siklus sel, menjurus pada downregulasi reseptor *HER-2* pada sel tumor dan penurunan proliferasi. Trastuzumab juga mengarah pada *ADCC* dan *CDC*, bersama dengan induksi langsung apoptosis pada sel yang overekspresi dengan protein *HER-2*. Sebagai tambahan sinergi antara trastuzumab dan kemoterapi tradisional telah diobservasi, sehingga trastuzumab dapat digunakan dalam kombinasi dengan kemoterapi tradisional.

Trastuzumab telah disetujui untuk terapi kanker payudara yang telah metastasis sebagai sediaan tunggal atau dengan kombinasi dengan paclitaxel. Juga menunjukkan keuntungan pada terapi adjuvant pada kanker payudara yang *HER-2* positif dan diberi selama 1 tahun dalam kombinasi dengan kemoterapi. Kombinasi trastuzumab dengan kemoterapi lainnya seperti vinorelbin, karboplatin dan lain-lain juga memperlihatkan efek sinergitis sedang dalam penelitian. Sedang kombinasi dengan golongan antrasiklin tidak

dianjurkan karena kemungkinan efek aditif pada kardiotoxikitas.

Efek samping paling serius dari trastuzumab ialah kardiomiopati, reaksi *infusion-related*, hipersensitivitas (termasuk anafilaksis) dan peningkatan terjadinya mielosupresi.

3. Erlotinib dan Gefitinib

Kedua sediaan ini aktif secara oral, dan menghambat *EGFR*-tirosin kinase selektif yang menghalangi jalur signal transduksi yang ikut dalam proliferasi, survival dan metastase dari sel kanker. Sediaan ini bekerja melalui hambatan aktivitas *EGFR* secara kompetitif dengan adenin trifosfat dengan domain sitostolik, yang menghambat sinyal *cascade* tirosin kinase *downstream*, dan tentunya mengganggu dengan proliferasi dan pertumbuhan sel kanker.

Gefitinib mula-mula disetujui berdasarkan data respons dari terapi kanker paru jenis *non-small cell (NSCLC)* yang inoperabel. Namun data selanjutnya gagal memperlihatkan keuntungan sebagai monoterapi, dan hanya disetujui di Amerika Serikat untuk *NSCLC* yang inoperabel yang telah gagal dengan kemoterapi yang berdasarkan platinum dan docetaxel.

Erlotinib telah memperlihatkan keuntungan survival klinis pada uji klinis dan diindikasikan untuk penderita *NSCLC* dengan metastasis lokal maupun *advance*, sebagai pilihan lini kedua juga disetujui untuk kanker pankreas, dikombinasi dengan gemcitabin. Erlotinib juga memperlihatkan aktivitas pada berbagai kanker seperti pada kepala, leher dan otak. Mengenai mengapa terjadi perbedaan antara keduanya, masih belum jelas, mungkin karena adanya perbedaan kadar obat yang dicapai dan adanya mutasi reseptor *EGFR*.

Efek samping yang sering dikenali ialah *rash* dan diare, beberapa penelitian memperlihatkan timbulnya *rash* merupakan prediksi bagi respon terapi dan berhubungan dengan keuntungan klinisnya. *Rash* yang terjadi mirip dengan yang disebabkan karena cetuximab dan diterapi dengan cara yang sama. Penyakit paru interstisial jarang terjadi sebagai efek samping erlotinib, sedang interaksi obat termasuk dengan penggunaan warfarin dan peningkatan atau penurunan kadar erlotinib bersama dengan penghambat atau induktor enzim CYP3A4.

4. Lapatinib

Berupa molekul kecil dari *inhibitor 4-anilinoquinazolin kinase* yang menghambat

domain kinase intraseluler dari *EGFR* maupun *HER-2*. Aktivitas klinis tampak bila dikombinasi dengan capesitabin pada kanker payudara yang overekspresi oleh *HER-2* dan yang telah mendapat trastuzumab, antrasiklin atau taxane. Efek toksik tampak dengan peningkatan terjadinya diare, hepatotoksitas, *rash* dan perpanjangan interval QT, serta memiliki interaksi yang signifikan dengan obat yang memediasi CYP450.

B. *Vascular Endothelial Growth Factor*

Angiogenesis adalah pertumbuhan pembuluh darah baru, yang merupakan suatu proses penting untuk proses fisiologis normal, namun menjadi tidak teratur pada berbagai keganasan dan menjurus pada pertumbuhan tumor, invasi dan metastasis. Proses abnormal ini diregulasi oleh faktor pertumbuhan proangiogenik, yang dilepas dalam respon pada hipoksia dan berbagai faktor yang menyebabkan stres pada sel. Yang termasuk faktor pertumbuhan proangiogenik ialah *VEGF*, *Fibroblast Growth Factor*, *Platelet Derived Growth Factor*, *Tumor Necrosis Factor- α* dan *Keratinocyte Growth Factor*. Antiangiogenesis *Growth Factor* termasuk interleukin-12, interferon, platelet-factor-4 dan *tissue inhibitor* dari metaloproteinase. Telah dikenal 3 jenis reseptor *VEGF* ialah *VEGFR-1*, -2 dan -3. Reseptor *VEGFR-1* dan -2 secara primer terekspresikan dalam sel endotel pada beberapa sel tumor dan memediasi efek biologis dari *VEGF*. Tiap reseptor tadi menginduksi jalur signal transduksi yang berbeda, dimana jalur ini menghasilkan protease yang diperlukan untuk pemecahan matriks ekstraseluler, yang merupakan step pertama dari angiogenesis. Gangguan pada kemampuan membentuk pembuluh darah baru ini, dalam bentuk sediaan antiangiogenik, diharapkan dapat menghambat atau mencegah pertumbuhan tumor. Sediaan obat dapat mengganggu angiogenesis melalui berbagai cara, misalnya melalui target *vascular growth factor* atau melalui produksi dan kontrol dari sel endotelial yang membentuk dinding sel pembuluh darah. Kebanyakan sediaan antiangiogenesis lebih bersifat sitostatik daripada sitotoksik, dengan mencegah pertumbuhan pembuluh darah baru sehingga menyebabkan penundaan pertumbuhan dari tumor. Beberapa sediaan yang menargetkan vaskuler, dapat menghancurkan pembuluh darah yang ada dan mungkin bersifat sitotoksik.

1. Bevacizumab

Suatu rekombinan *humanized MoAB* yang ditujukan langsung pada *VEGF* yang beredar merupakan antibodi *chimeric* dengan bagian asam amino yang 93% nya IgG dan 7% nya antibodi *murine*. Bevacizumab terikat pada semua isoform *VEGF* yang aktif dan beredar secara biologis dan mencegah aktivasi dan promosi angiogenesis.

Bevacizumab telah disetujui dalam kombinasi dengan kemoterapi berbasis 5-fluorourasil untuk terapi inisial kanker kolorektal, dan baru-baru ini juga telah disetujui *FDA* sebagai terapi lini pertama dengan kombinasi dengan karboplatin dan paclitaxel pada penderita kanker yang tidak bisa direseksi (*unresectable*), *locally advanced*, rekuren atau metastatik nonskuamous *NSCLC*. Bevacizumab sedang diteliti penggunaannya pada beberapa tumor *solid* seperti payudara, ginjal, ovarium, kanker kepala dan leher, pankreas dan kanker serviks.

Tiga efek samping yang paling sering dijumpai ialah hipertensi, perdarahan dan trombosis. Hipertensi karena bevacizumab biasanya lebih sering terjadi pada penderita yang telah mengalami hipertensi sebelumnya, dan menunjukkan respon baik bila diberi antihipertensi, sedang perdarahan yang paling sering terlihat ialah mimisan (*nose bleeding*), namun perdarahan fatal gastrointestinal, hemoptisis dan SSP juga pernah dilaporkan dan sediaan ini tidak boleh diberikan 28 hari sebelum pembedahan mayor. Secara paradoks, sediaan ini juga dapat menyebabkan trombosis, seperti *deep vein thrombosis (DVT)*, embolisme paru dan infark miokard, terutama pada penderita manula dengan riwayat penyakit jantung.

2. Sunitinib dan Sorafenib

Baru disetujui *FDA*, kedua sediaan bekerja dengan menghambat tirosinkinase multipel, dengan tujuan menambah aktivitas antitumor. Keduanya merupakan *inhibitor VEGFR-2* dan reseptor *platelet-derived growth factor* yang ikut serta dalam proses angiogenesis, c-KIT pada tumor stroma gastrointestinal, dan FLT3 pada leukemia.

Efek samping gastrointestinal seperti diare, sering ditemukan pada kedua sediaan, juga *rash*, lelah, dan hipertensi, serta efek samping yang unik seperti gagal jantung kongestif oleh sunitinib dan sindrom *hand-foot* oleh sorafenib. Kedua sediaan telah disetujui penggunaannya untuk kanker sel ginjal, sunitinib untuk tumor stromal gastrointestinal setelah gagal dengan imatinib.

Sediaan dengan Target Lain

a. Imatinib dan Dasatinib

Imatinib mesilat ialah *inhibitor* selektif dari aktivitas tirosinkinase fusi gen *BCR-ABL*, suatu produk dari kromosom *Philadelphia*, yang ditemukan pada leukemia mieloid kronis (*CML*) dan merupakan translokasi materi genetik antara kromosom 9 dan 22. Imatinib mesilat menyebabkan apoptosis atau berhentinya pertumbuhan sel hematopoetik yang mengekspresi *BCR-ABL*. Efek tambahan lainnya ialah kemampuannya untuk menghambat aktivitas tirosinkinase dari c-KIT (reseptor *stem-cell factor*) dan reseptor *platelet-derived growth factor*.

Imatinib mesilat adalah pilihan terapi standar dari penderita dengan kromosom *Philadelphia* positif (Ph+) *CML* yang baru didiagnosis dan untuk c-KIT (CD117)-positif tumor stromal gastrointestinal. Kemampuannya untuk menghilangkan kromosom *Philadelphia*, yang menimbulkan respon sitogenik (menghilangkan defek genetik), sehingga mencapai tujuan target keseluruhan pengobatan, yaitu menyerang dan menghancurkan faktor penyebab kanker secara biologis.

Efek samping biasanya ringan sampai sedang, retensi cairan hebat seperti efusi pleura, efusi perikardial, dan asites dapat terjadi pada 10% penderita. Efek samping lainnya ialah edema superfisial ringan-sedang, peningkatan enzim hati, mual, kram otot, sakit kepala dan *rash*. Kelainan kulit *rash* ini perlu penanganan dini, karena kasus jarang dari sindrom *Steven-Johnson* pernah dilaporkan akibat imatinib mesilat dan perlu penghentian obat permanen. Imatinib mesilat dimetabolisme oleh dan juga sebagai *inhibitor* enzim CYP3A4 dan harus hati-hati bila diberikan bersama sediaan lain yang bersifat substrat, induktor atau *inhibitor* dari CYP3A4. Selain itu imatinib mesilat juga merupakan *inhibitor* dari CYP2D6 dan kadar substrat CYP2D6 meningkat.

Dasatinib adalah generasi selanjutnya dari *inhibitor* tirosinkinase yang menduduki tempat ikatan yang sama seperti pada imatinib. Belum lama disetujui *FDA* untuk penderita *CML* yang resisten pada imatinib atau sediaan lainnya. Dasatinib juga menghambat keluarga tirosinkinase yang disebut SRC kinase yang dipercaya memediasi diferensiasi seluler, proliferasi dan survival, yang memiliki implikasi dalam memodulasi berbagai jalur signal transduksi onkogenik.

Efek sampingnya mirip imatinib dengan mielosupresi, mual dan muntah, sakit kepala dan

retensi cairan seperti efusi pleura, juga hipokalsemia.

b. Bortezomib

Proteasom adalah kompleks enzim yang bertanggung jawab pada degradasi protein yang mengontrol siklus sel, seperti transkripsi sel, apoptosis, angiogenesis dan adhesi sel yang penting pada pertumbuhan kanker.

Bortezomib adalah *inhibitor* spesifik dari proteasom 26S, dimana salah satu konsekuensi dari hambatan proteasom 26S adalah terjadinya akumulasi I κ B, suatu *inhibitor* dari faktor transkripsi mayor NF- κ B. Bortezomib telah disetujui untuk pengobatan penderita dengan mieloma multipel dan limfoma sel mantel.

Efek samping yang paling sering dilaporkan ialah astenia (lelah, malaise dan lemah), mual dan diare yang terjadi lebih dari 50% penderita. Lainnya ialah penurunan nafsu makan, gangguan gastrointestinal (mual dan konstipasi), mielosupresi (trombositopenia, anemia, dan neutropenia), neuritis perifer dan demam, yang bersifat ringan-sedang yang dapat diatasi oleh pengobatan suportif.

c. Temsirolimus

Target mamalia dari rapamisin (mTOR) adalah suatu komponen dari jalur signal intraseluler dalam pertumbuhan dan proliferasi sel. Sekali diaktivasi, mTOR menstimulasi sintesis protein oleh regulator translasi fosforilasi, mTOR juga ikut dalam degradasi protein dan angiogenesis.

Temsirolimus terikat pada FKBP-12 dan kompleks protein-obat yang menghambat aktivitas mTOR dengan cara menghalangi aktivitas kinasenya. Inhibisi mTOR menekan produksi protein yang mengatur progresi melalui siklus sel dan angiogenesis, dan menghasilkan penurunan kadar faktor pertumbuhan sel yang ikut berperan dalam angiogenesis, seperti *VEGF*. Telah disetujui penggunaannya pada metastasis karsinoma sel ginjal, dimana angiogenesis merupakan gambaran klinis utamanya.

Efek samping yang paling sering dijumpai ialah *rash*, lelah, mukositis, mual, edema dan hilangnya nafsu makan. Terjadi juga peningkatan fungsi hati, kreatinin serum, trombositopenia dan netropenia. Juga terlihat adanya hiperglikemia, dan hiperlipidemia yang memerlukan monitoring. Efek samping yang jarang namun berpotensi serius ialah penyakit paru interstisial, imunosupresi (serta infeksi) dan gagal ginjal. Dimetabolisir oleh

CYP3A4 isoenzim, dan kemungkinan terjadinya interaksi dan penyesuaian dosis bila diperlukan.

Terapi Imun

Suatu sistem imun yang utuh dipercayai memegang peran penting untuk mengontrol pertumbuhan kanker, yang telah dibuktikan dengan adanya insidens yang tinggi dari kanker pada penderita yang mengalami immunosupresi seperti pada kasus resipien transplantasi organ-*solid*, atau mereka dengan infeksi *HIV*. Juga terjadinya remisi spontan (meskipun jarang) pada kanker yang berhubungan dengan imunologis, terutama melanoma dan karsinoma sel ginjal.

a. Interferon

Interferon (IFNs) adalah keluarga protein yang diproduksi oleh sel nukleat melalui teknologi DNA rekombinan, dengan aktivitas antiviral, antiproliferatif dan immunoregulator. Mereka diklasifikasikan sebagai interferon α , β , atau γ , berdasarkan aktivitas antigenik, biologik dan farma-kologisnya. Beberapa sub tipe IFN- α telah diketahui, seperti IFN- α 2a dan IFN- α 2b, telah disetujui sebagai antikanker.

Mekanisme kerja antitumor IFN- α , sangat kompleks. IFN meningkatkan efek sitotoksik sel didalam sistem imun, juga memiliki efek antiproliferatif langsung. IFNs memperpanjang siklus sel, yang menghasilkan sitostasis, peningkatan ukuran sel dan apoptosis. Dapat menghambat pertumbuhan pembuluh darah dalam tumor dan meningkatkan ekspresi dari antigen pada permukaan sel tumor, membuat sel kanker lebih mudah dikenali oleh sel efektor imun. Mereka juga menghambat atau menghalangi onkogen tertentu yang dapat mengganggu regulasi langsung pertumbuhan sel yang khas untuk sel kanker. Gangguan pada ekspresi gen dapat mengubah kadar reseptor untuk sitokin lainnya atau kadar protein yang meregulasi sel imun atau mengaktifasi enzim yang mengganggu pertumbuhan dan fungsi sel.

b. Interleukin-2 (Aldesleukin)

Interleukin-2 (aldesleukin; IL-2) adalah suatu limfokin yang diproduksi oleh teknologi rekombinan DNA yang membuat proliferasi dan diferensiasi sel limfosit B dan T dan inisiasi kaskade sitokin dengan efek interaksi imunologis multipel. Efek antitumor tergantung pada proliferasi sel imun sitotoksik yang dapat mengenali dan menghancurkan tumor tanpa merusak sel normal. Beberapa sel sitotoksik ini

adalah *Natural Killer Sel*, sel *lymphokine-activated killer (LAK)* dan tumor *infiltrating lymphocyte (TILs)*.

Efek toksisitas IL-2 berhubungan dengan dosis, cara pemberian dan lama yang memerlukan *supportive care* yang memadai. Sindroma khas kebocoran vaskuler atau kapiler menyebabkan retensi cairan, yang akhirnya menimbulkan gangguan respirasi. Keadaan toksis ini memerlukan pemberian vasopresor pada hampir semua penderita, penggunaan cairan penunjang dan diuretik dan suplemen oksigen. Penderita dengan gangguan ginjal atau kardiovaskuler sebelumnya lebih suseptibel pada efek samping ini. Kebanyakan penderita yang diobati dengan IL-2 mengalami trombositopenia, anemia, eosinofilia, kolestasis reversibel dan eritema kulit dengan rasa panas dan gatal, serta perubahan neuropsikiatris, hipotiroidisme dan infeksi bakterial. Secara umum toksisitas IL-2 membaik secara cepat, saat obat dihentikan, dan dapat diatasi dengan monitoring yang ketat dan terapi suportif farmakologis.

c. Denileukin Diftitox

Denileukin diftitox (Ontak) adalah fusi protein rekombinan yang mengkombinasi bagian aktif dari IL-2 dan toksin difteri, karena toksin difteri yang *uncojugated* terlalu toksis untuk diberikan pada manusia. Efek sitotoksiknya ditujukan pada sel yang mengekspresikan reseptor IL-2 dengan afinitas tinggi, seperti pada sel kanker pada sebagian penderita dengan limfoma sel T pada kulit. Sekali denileukin diftitox berinteraksi dengan reseptor IL-2, maka toksin akan menghambat sintesis protein pada sel kanker dan menimbulkan kematian sel.

Denileukin diftitox menimbulkan reaksi hipersensitivitas, sindroma *flu-like*, kadang-kadang dengan diare hebat, sindroma kebocoran vaskuler. Penderita dengan kadar albumin < 3g/dl memiliki resiko lebih tinggi akan terjadinya sindroma kebocoran vaskuler, sehingga tidak dianjurkan penggunaannya pada penderita tersebut.

Sediaan Kemoterapi Lama yang Mengalami Pembaruan

Beberapa sediaan kemoterapi yang lama masih digunakan, dan dikembangkan menjadi sediaan baru yang memiliki keunggulan tertentu. Seperti dari golongan Antimetabolit dikembangkan Gemcitabin, Azasitidin dan Desitabin yang dikembangkan dari Sitarabin (ARA-C) yang masuk golongan analog purin. Fludarabin,

Kladribin dan Petostatin dikembangkan dari sediaan 6-Merkaptopurin dan 6-Tioguanin, dan pemetrexed dikembangkan dari metotrexat yang masuk golongan antifolat. Sediaan taxanes (paclitaxel dan docetaxel) dan estramustin dikembangkan dari alkaloid vinca, suatu sediaan yang bekerja pada mikrotubulus yang mengganggu pembentukan spindle mitotik. Sediaan Kamptecin, Etoposid dan Tenikposid bekerja menghambat enzim topoisomerase, suatu enzim yang penting pada struktur topologis DNA untuk proses replikasi dan transkripsi. Sedang Idarubisin, epirubisin dan mitoxantron merupakan derivat antracene dengan pendahulunya doxorubisin (Adriamisin atau Adria) dan daunorubisin. Temozolomid yang dikembangkan dari Dakarbazin (DTIC), suatu sediaan *alkylating* non spesifik, dimana dakarbasin harus diaktivasi di hati dan harus diberikan secara intravena, sedang Temozolomid diberikan oral dengan bioavailabilitas hampir 100% bila diberikan dalam lambung kosong. Dari sediaan golongan logam berat dikenal sejak dulu sisplatin, sekarang dikembangkan karboplatin dan oxaliplatin.

Penutup

Dalam dekade terakhir ini telah banyak dilakukan pengembangan sediaan yang digunakan untuk berbagai jenis kanker, baik yang dikembangkan dari kemoterapi lama maupun diketemukannya sediaan dengan cara kerja baru, dan cara pemberian oral yang akan lebih mudah diterima penderita sehingga meningkatkan kepatuhan (*compliance*) dan dengan sendirinya meningkatkan responsnya. Perkembangan ilmu mengenai patofisiologi kanker semakin terkuak, sehingga menjanjikan ditemukannya obat-obat

antikanker baru yang lebih efektif dan lebih nyaman, sehingga “momok”, ketakutan dan keengganan penderita untuk menerima kemoterapi menjadi berkurang sehingga diharapkan terapi kanker akan lebih menyembuhkan dan meningkatkan masa hidup penderita.

Daftar Pustaka

1. Chu E & Sartorelli . Cancer Chemotherapy, disarikan dari Katsung B G, Masters S B dan Trevor A J – Basic and Clinical Pharmacology . 11th Edition-2009 : 963-995.
2. Dipiro J T, Talbert R L, Yee G C, Wells B G, Posey L M, disarikan dari Pharmacotherapy- a Pathophysiologic Approach. 7th Edition-2008; 2085-2331.
3. Rang H P, Dale M M, Ritter J M, Flower R J, Henderson G disarikan dari Rang and Dale' Pharmacology. 7th Edition-2010; 673-687.
4. Zhou C . Erlotinib superior to standard chemotherapy as first-line treatment of advanced NSCLC w3ith EGFR mutation dalam American Society of clinical oncology annual meeting 2011.
5. Inoue A. Gefitinib improves progression-free survival versus carboplatin-paclitaxel in advan ced NSCLC with EGFR mutation.
6. Whiteside TL. Immune responses to malignancies. J Allergy Clin Immunol 2003; S 677-86.
7. Carmeliet P, Jain R K. Molecular mechanisms and clinical application of angiogenesis therapies. Nature. 473, 298-307.
8. Mukuresh N, Dive C, Jayson G C. Biomarkers of angiogenesis and their role in the develop- ment of VEGF inhibitors. Br J Cancer 2010; 102:8-18.