

# Memajukan Bidang Hematologi Onkologi Medik

## The Role of Biomarker in Treatment Decision Making of Targeted Therapy in Metastatic Colorectal Cancer

Dr. dr. Irza Wahid, Sp.PD-KHOM, FINASIM

Terapi target penting dalam pilihan terapi pada penatalaksanaan kanker kolorektal dan juga sudah menjadi bagian dalam rutinitas penanganan klinis pasien tersebut. Peranan biomarker menjadi poin utama dalam membantu klinisi mengambil keputusan selanjutnya

Biomarker merupakan suatu molekul biologis yang ditemukan pada tubuh, baik darah maupun jaringan yang dapat diukur dan dapat dinilai apakah normal atau menandakan suatu proses perjalanan penyakit. Biomarker kanker berdasarkan perjalanan penyakitnya dapat digunakan sebagai alat prediksi,

deteksi, diagnosis, maupun prognosis.

Kanker kolorektal (*colorectal cancer*/CRC) pada wanita dan pria menduduki peringkat ke-3 penyebab morbiditas dan mortalitas di Amerika Serikat pada estimasi tahun 2011. Pasien yang dicurigai CRC atau berada dalam kondisi emergensi seperti ileus obstruksi kemudian diinvestigasi dan didiagnosis CRC menggunakan biomarker. Selanjutnya dinilai staging dan grading untuk menentukan penatalaksanaan selanjutnya. Peranan biomarker meliputi dari awal proses diagnostik, staging, hingga pemilihan terapi target.

Pentingnya pengambilan

keputusan terapi lini pertama dalam keberhasilan terapi CRC ini berpengaruh pada rerata objective response (OR) sebesar 38-69% dan *progression-free survival* (PFS) mencapai 9-13 bulan. Sedangkan pengambilan keputusan dengan terapi lini kedua atau ketiga akan menurunkan OR dan PFS ini. Sejak ditemukannya terapi target, PFS dan *overall survival* pasien kanker kolorektal metastasis (mCRC) meningkat secara signifikan. Dalam memilih terapi target pada pasien-pasien CRC ini diperlukan biomarker yang spesifik.

Dua pathway yang penting dalam proses proliferasi eksesif mCRC adalah *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR). Biomarker yang berperan dalam CRC yaitu RAS (KRAS dan NRAS) dan BRAF, dengan masing2

Hematologi Onkologi Medik sebagai cabang ilmu Penyakit Dalam memiliki peran penting dalam terapi sistemik kanker, yang pada tanggal 31 Maret-3 April 2016 lalu menggelar 'The Role of Internist in Cancer Management' (ROICAM) 4. Diharapkan acara yang berlangsung di Jakarta ini dapat memberikan pelayanan kesehatan pada pasien, khususnya dalam bidang hematologi onkologi medik di Indonesia, menjadi lebih baik.

terdiri atas *wild-type* dan *mutant-type*. *The National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) 2016 telah merekomendasikan beberapa terapi target: cetuximab, panitumumab, bevacizumab, ramucirumab, ziv-aflibercept, dan regorafenib. *Guideline European Society for Medical Oncology* (ESMO) dan NCCN merekomendasikan untuk memeriksakan RAS sebelum penentuan terapi lini pertama pada

pasien CRC atau mCRC. Berdasarkan guideline NCCN 2016, anti-EGFR menjadi pilihan terapi target pada CRC dengan biomarker *wild-type*. Biomarker BRAF mutan tetap penting, namun tidak menghalangi atau menunda pemberian anti-EGFR pada pasien CRC.

Hingga saat ini masih belum ada data mengenai biomarker valid yang digunakan sebagai nilai prediksi dalam pemberian anti-VEGF.

## Breakthrough in Immunotherapy and Integrative Cancer Management for Better Quality of Life

Gi-Ming Lai, M.D. (Taiwan)

Kemoterapi, radioterapi, dan pembedahan sebagai terapi medis konvensional yang ada saat ini masih memiliki beberapa keterbatasan. *Complementary and Alternative Medicine* (CAM) digunakan bersamaan dengan terapi medis konvensional menjadi bagian dari integrasi pengobatan kanker, salah satunya adalah TXL.

TXL (*Tien-Hsien Liquid*/THL) merupakan campuran *Chinese herbal* anti-kanker dan sudah digunakan di berbagai negara selama 20 tahun tanpa menunjukkan toksisitas yang bermakna. Kelebihan TXL dalam dunia klinis didukung dengan adanya bukti yang menunjukkan berbagai aktivitas molekuler seperti induksi apoptosis, inhibisi dari *signaling pathway*, regulasi siklus sel, anti-invasi dan anti-metastasis, modifikasi epigenetik dan mengarahkannya pada sel stem kanker.

Leukemia promielitik akut (*Acute promyelocytic leukemia*/APL) dikarakteristikan dengan adanya ekspresi dari PML-RARa fusion protein. Pada studi 72 jam pemberian TXL menunjukkan peningkatan *cleaved caspase-3* yang berperan dalam menginisiasi proses apoptosis sel NB4 pada APL. Selain itu cara kerja TXL yang menyerupai *arsenic trioxide* (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) pada terapi APL dengan mendegradasi PML-RARa fusion protein yang menjadi kunci *signaling pathway* pada APL.

Peningkatan ekspresi kompleks DNA methyltransferase 1 (DNMT-1) banyak terjadi pada berbagai jenis sel kanker seperti paru, hati, payudara, prostat, leukemia, renal cell carcinoma, karsinoma duktal pankreas. TXL berperan dalam menurunkan jumlah DNMT serta menginduksi penghentian fase G2/M pada sel NB4 APL dan MCF-7 sel kanker payudara. Hal ini menjadi bukti bahwa TXL memiliki kemampuan molekuler dengan menekan aktivitas protein kanker dan menghambat *oncogenic*

*signaling pathway*.

Menjaga mikrometastasis dalam keadaan 'dorman' merupakan kunci dalam mencegah terjadinya rekurensi pada pasien kanker. Mikrometastasis sendiri sebenarnya sudah terjadi pada saat diagnosis kanker ditegakkan, namun tidak terdeteksi oleh imaging atau PET-scan karena ukuran metastasisnya hanya sebesar 0.3 cm atau kurang, atau jumlah sel kanker kurang dari 10<sup>7-8</sup>. Mikrometastasis ini nantinya akan menjadi titik fokus terjadinya rekurensi dan distant metastasis.

Keberadaan akan tumor primer membuat mikrometastasis berada dalam keadaan dorman dan akan berubah menjadi cepat pertumbuhannya jika tumor primer diangkat (*recruit phenomena*). *Molecular targeting agent* spesifik (Herceptin, gefitinib, bevacizumab) berperan penting dalam regulasi keadaan ini. TXL yang juga termasuk *molecular targeting agent* namun bekerja dengan menghambat lebih dari 1 *signaling pathway* dapat membantu meregulasikan keadaan dorman mikrometastasis.

Regulasi aktivitas DNMT, *epithelial mesenchymal transition* (EMT) dan kontrol marker-marker inflamasi di lingkungan mikro sel kanker menjadi karakteristik TXL dalam membantu mengontrol proliferasi sel kanker dengan baik serta mencegah terjadinya relaps dan metastasis. Uji klinis TXL fase 2A yang telah selesai dilakukan oleh National Taiwan University Hospital menunjukkan, tingkat keamanan baik dan kualitas hidup yang lebih baik serta meningkatkan fungsi imun pada pasien kanker payudara refrakter. Uji klinis TXL fase 2B saat ini sedang berjalan untuk mengetahui hasil kemoterapi dengan atau tanpa TXL pada pasien kanker payudara stadium lanjut yang mendapat regimen lini kedua. Kini TXL dapat menjadi pilihan sebagai pengobatan integrasi pada banyak pasien kanker. FT

**Discover Aspects of Immuno-oncology**

**Immuno-oncology is the science of leveraging the body's own immune defenses to fight cancer<sup>1</sup>**

- Immune response to cancer is either an innate response, the body's first line of defense, or an adaptive response, which is specific to particular tumor-associated antigens.<sup>2</sup>

**Tumor cells can escape immune detection and destruction via mechanisms of tumor evasion<sup>3</sup>**

- One mechanism tumors may employ to evade the immune system involves dysregulation of certain immune checkpoints to suppress immune response.<sup>4</sup>

**MSD is committed to the field of immuno-oncology.**

References: 1. Antonia SJ, Larkin J, Ascierto PA. Immuno-oncology combinations: a review of clinical experience and future prospects. *Clin Cancer Res*. 2014;20(16):4258-4268. 2. Diao ML. Immune regulation of cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4531-4538. 3. Topfner K, Kemper S, Müller N. Tumor evasion from T cell surveillance. *J Biomed Biotechnol*. 2011;2011:918471. Epub 2011 Nov 15. 4. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2012;12(10):252-264.

MSD Oncology  
ONCO-1182110-0001(04/2018)