



Hasil Penelitian LUX-Lung 7: Harapan Baru pada Kanker Paru

Kanker paru masih menjadi masalah dalam dunia medis dan ragam penelitian pun banyak digelar untuk meneliti kanker paru yang mayoritas (85%) berjenis *non-small cell lung cancer* (NSCLC). Salah satu penelitian adalah LUX-Lung 7 fase IIIb yang hasilnya diumumkan oleh Boehringer Ingelheim (BI) di Seoul (Korea) pada tanggal 29 Maret 2016 lalu. Jurnalis yang mendapatkan kesempatan untuk meliput acara ini berasal dari Cina, Taiwan, Hong Kong, Singapura, India, Indonesia (termasuk TabloidMD) dan Korea.

Landscape Kanker Paru

Hampir sekitar 51,4% kasus kanker paru terjadi di negara Asia dan angka tertingginya di bagian Timur, antara lain Taiwan, Korea Selatan, Cina, Singapura, dan Jepang. Sekitar 20,8% kematian akibat kanker di Asia disebabkan oleh kanker paru, bahkan menjadi nomor satu penyebab kematian pada laki-laki Asia. Insidens di Asia Timur dan Asia Tenggara diperkirakan pada tahun 2020 akan mengalami peningkatan (GLOBOCAN). Hal ini diungkapkan oleh Prof. Lin Zhang saat membahas *The Treatment Landscape for Patients with EGFR*

Mutation-Positive NSCLC¹.

“Mutasi *epithelial growth factor receptor* (EGFR) dialami oleh sekitar 40% Asia dan 10-15% pada pasien ras Kaukasia. Dan jenis mutasi EGFR ini berbeda, namun biasanya mutasi terjadi pada del19 dan L858R (80-90%). Mungkin ini bisa menjadi penyebab mengapa pasien yang tidak merokok dapat menderita kanker paru,” lanjut profesor dari Sun Yat-Sun University Cancer Center, Guangzhou (Cina) ini. *Guideline* internasional merekomendasikan perlunya dilakukan pemeriksaan mutasi EGFR ini pada NSCLC (jenis adenokarsinoma) untuk membantu menegakkan diagnosis, yang hasilnya nanti dapat memutuskan terapi yang tepat sesuai dengan jenis kanker dan mutasinya. Bila ada mutasi, pasien diberikan pilihan terapi target, sedangkan yang non-mutasi dapat diberikan kemoterapi.

Pilihan terapi bagi yang positif dengan mutasi adalah afatinib yang merupakan tyrosine kinase inhibitor (TKI) generasi kedua yang pertama mendapatkan persetujuan sebagai *irreversible ErbB Family Blocker*. TKI merupakan jenis terapi target yang bekerja di dalam sel-sel kanker dan akan menghambat sinyal-sinyal yang diperlukan

untuk tumbuhnya tumor sehingga pertumbuhan tumor pun dihambat.

Studi sebelumnya LUX-Lung 3 (populasi global) dan LUX-Lung 6 (populasi Asia), yang membandingkan afatinib dan kemoterapi. *Primary end point* adalah *progression-free survival* (PFS) dan *secondary end point* nya adalah kualitas hidup, penyusutan tumor, berkurangnya gejala, *survival overall* dan keamanan. Hasilnya afatinib lebih baik dibandingkan dengan kemoterapi. Pada LUX-lung 3 yang sudah dipublikasikan, kelompok yang diberikan afatinib memiliki PFS yang lebih baik dibandingkan kemoterapi (13.6 bulan vs. 6.9 bulan). Dari dua studi sebelumnya ini menunjukkan, afatinib secara signifikan dapat menghambat pertumbuhan tumor, dapat memperkecil ukuran tumor, memperbaiki kualitas hidup pasien, dan perbaikan gejala klinis, serta efek samping yang ditimbulkan dapat diatasi.

Penelitian LUX-Lung 7

Sebagai peneliti utama, Prof. Keunchil Park, dari Divisi Hematologi / Onkologi, Direktur Innovative Cancer Medicine Institute (ICMI) di Samsung Medical Center, Sungkyunkwan

University School of Medicine, Seoul, memaparkan, subyek penelitian ini berjumlah 316 yang berasal dari Kanada (31), Jerman (14), Spanyol (25), Perancis (34), Norwegia (3), Swedia (18), United Kingdom (7), Irlandia (9), Australia (19), Cina (48), Hong Kong (6), Taiwan (22), Korea (56) dan Singapura (27). Hampir 50% subyek penelitian berasal dari Asia.

“Studi LUX-Lung 7 ini merupakan uji klinis *head-to-head* yang membandingkan dua agen target untuk mengetahui keamanan dan efikasinya. Selain itu, studi ini juga menilai perbedaan antara *second* dan *first generation EGFR-directed therapy* (afatinib dan gefitinib) pada pasien NSCLC yang positif memiliki mutasi EGFR yang belum pernah menerima terapi sebelumnya,” lanjut Prof. Park.

Kriteria penelitian adalah NSCLC tipe adenokarsinoma, stadium IIIb/IV, terdapat mutasi EGFR (del19 dan/atau L858R) pada jaringan tumor, belum pernah mendapatkan terapi sebelumnya. Dibagi dalam 2 kelompok secara acak diberikan afatinib (40 mg sekali sehari) dan gefitinib (250 mg sekali sehari). *Primary endpoint*-nya adalah *progression-free survival* (PFS), waktu yang diperlukan

untuk kegagalan dan *survival* secara keseluruhan. Sedangkan *secondary endpoint* adalah respon obyektif, waktu dan lama respon, durasi kontrol penyakit, penyusutan tumor, kualitas hidup dan tingkat keamanan.

“Pemberian afatinib sebagai terapi lini pertama, dapat menurunkan risiko terjadinya progresivitas kanker paru sebesar 27% dibandingkan dengan gefitinib,” jelas Prof. Park. “Yang menarik adalah, sering berjalannya waktu, secara signifikan proporsi pasien hidup lebih tinggi dan bebas progresivitas pada 18 bulan (27% vs. 15%) dan 24 bulan (18% vs. 8%). Jadi dibandingkan gefitinib, pemberian afatinib menunjukkan manfaat jangka panjang yang lebih baik.” Berkurangnya ukuran tumor yang bermakna secara klinis juga lebih baik dengan afatinib (70% vs. 56%), dengan median durasi masing-masing 10,1 bulan dan 8,4 bulan. Perbaikan PFS pada afatinib tersebut juga konsisten di hampir semua subgroup, seperti jenis kelamin, usia, ras, dan tipe mutasi EGFR.

Sekitar 40% pasien NSCLC memiliki mutasi EGFR itu sebabnya terapi efektif untuk kanker paru jenis ini sangat diperlukan, terutama di Asia. Studi ini juga menunjukkan manfaat pemberian ErbB blockade ireversibel generasi kedua (afatinib) dibandingkan dengan inhibisi EGFR reversibel (gefitinib). Hasil studi LUX-Lung 7 ini memiliki implikasi yang sangat penting dalam pemilihan terapi lini pertama dalam penatalaksanaan pasien NSCLC yang positif mutasi EGFR.

Adverse events yang dilaporkan selama studi ini dinyatakan konsisten dengan profil keamanan kedua terapi, dan dapat ditoleransi dengan baik dengan rendahnya tingkat penghentian terapi pada kedua kelompok (6,3%). Frekuensi keseluruhan efek samping, serupa (afatinib: 44,4% vs. gefitinib: 37,1%). Efek samping derajat ≥ 3 yang paling umum terkait dengan afatinib adalah diare (12,5%) ruam/jerawat (9,4%). Sedangkan dengan gefitinib, meningkatnya AST/ALT (8,8%), dan ruam/jerawat (3,1%).

Mekanisme Kerja Afatinib

Kini afatinib telah disetujui di lebih dari 60 negara sebagai terapi lini pertama NSCLC dengan mutasi EGFR yang positif. Secara signifikan afatinib dapat menunda pertumbuhan tumor dibandingkan dengan kemoterapi standar. Afatinib termasuk ke dalam kelompok *ErbB family blocker ireversibel* yang diindikasikan untuk menangani pasien yang positif dengan mutasi EGFR dan diberikan oral sekali sehari sebagai terapi target.

Reseptor ErbB terdiri dari 4 enzim yang terkait dengan tyrosine kinase, yaitu EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), ErbB3, dan ErbB4. Reseptor-reseptor ini kadangkala terlalu banyak diproduksi atau bermutasi pada kanker (paru, payudara, kepala dan leher, dan kolorektal), dan biasanya terlibat dalam ragam dasar proses yang menyebabkan sel-sel tumor bertumbuh dan bermultiplikasi.

Afatinib secara ireversibel

memblokade EGFR (ErbB1) yang dikenal berperan penting dalam pertumbuhan dan penyebaran sel kanker terutama pada kanker yang memiliki mortalitas tinggi. Pengikatan yang ireversibel ini tidak seperti senyawa lain yang reversibel, namun dapat mengikat secara berkelanjutan, selektif dan lengkap.

Dengan mekanisme kerjanya yang unik tersebut, afatinib dapat membantu mencegah pertumbuhan dan penyebaran

sel kanker, dibandingkan dengan pemblokiran reseptor tunggal terapi lain yang memberikan dan reversibel. HA

