



PERAN AFATINIB

dalam Tata Laksana Lini Pertama Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Stadium Lanjut dengan Mutasi EGFR

Andhika Rachman¹, Fujiyanto²

¹Divisi Hematologi dan Onkologi Medik Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKUI-RSCM

²RSUD dr. Soedarso, Kalimantan Barat

Pendahuluan

Kanker paru merupakan salah satu kanker yang paling banyak di dunia, sekitar 1.8 juta kasus baru di tahun 2012 (12.9% dari total kanker) dan 58% terjadi di negara berkembang atau lebih dari setengah kasus diantara terjadi di Asia.¹ Kanker paru berkaitan dengan keganasan yang fatal, diperkirakan 30% dari semua kanker tersebut berakhir dengan kematian.² Sekitar 85% dari kanker paru secara histologi merupakan *non-small-cell-lung cancer* (NSCLC) dan mayoritas pasien datang dalam keadaan stadium lanjut yang tidak dapat disembuhkan.^{3,4}

Pada awalnya, empat regimen kemoterapi yaitu cisplatin dan gemcitabine; cisplatin dan docetaxel; carboplatin dan paclitaxel; serta cisplatin dan paclitaxel merupakan terapi yang paling banyak digunakan untuk terapi NSCLC stadium lanjut, karena memberikan median *overall survival* yang cukup baik sekitar 8-10 bulan.⁵⁻⁷ Adanya identifikasi EGFR sebagai mutasi tumor paru menyebabkan tata laksana lebih terfokus pada EGFR *tyrosine kinase inhibitors* (TKIs),⁸ yang menghasilkan median *overall survival* lebih dari 2 tahun untuk pasien NSCLC dengan EGFR mutasi positif.⁹

Afatinib adalah penghambat ErbB family ireversibel yang secara selektif dan potensial menghambat sinyal dari reseptor semua ErbB family (EGFR, HER2 [ErbB2], dan ErbB4)¹⁰ dan transfosforilasi dari ErbB3.¹¹ Tidak seperti EGFR TKIs generasi pertama yang bersifat reversible (erlotinib dan gefitinib), afatinib secara kovalen berikatan dengan protein jaringan reseptor ErbB, serta secara ireversibel dan komplet memutuskan sinyal, sehingga menyebabkan aktivitas anti-mitogenik spektrum luas dan berkelanjutan.¹⁰⁻¹²

Beberapa penelitian acak¹³⁻¹⁷ mendukung penggunaan EGFR

TKIs sebagai terapi standar lini pertama untuk pasien dengan mutasi EGFR, karena menunjukkan tingginya *tumour response rate* dan panjangnya *Progression Free Survival* (PFS) dibandingkan kemoterapi. Kebanyakan dari percobaan tersebut dilakukan pada populasi Asia karena mutasi EGFR lebih banyak pada pasien Asia (47%) dengan adenokarsinoma paru dibandingkan non-Asia (13-15%).¹⁸ Afatinib berpotensi dalam tata laksana lini pertama pasien NSCLC stadium lanjut pada pasien dengan EGFR mutasi positif.

TKIS EGFR Generasi Pertama Dan Kedua Pada Tata Laksana Lini Pertama NSCLC

Berbagai penelitian acak dilakukan pada pasien dengan mutasi EGFR untuk membuktikan bahwa EGFR TKIs lebih superior dibandingkan tata laksana standar kemoterapi pada lini pertama dengan menilai PFS, *quality of life* (QoL) dan profil keamanan. *The Iressa Pan-Asia Study* (IPASS) merupakan studi yang menilai oral EGFR TKIs sebagai lini pertama yang awalnya diharapkan paling tidak sama efektifnya dengan kemoterapi yaitu dengan membandingkan gefitinib dengan carboplatin-paclitaxel pada populasi Asia. Pada pasien mutasi positif, PFS signifikan lebih panjang pada pasien yang diberikan gefitinib dibandingkan kemoterapi (HR: 0.48; 95% CI 0.36-0.64; P<0.0001).¹⁹

Setelah penelitian IPASS, semua uji klinis acak lain dilakukan pada populasi Asia. Semua penelitian tersebut menunjukkan peningkatan PFS dan tingkat respons pada penggunaan gefitinib atau erlotinib dibandingkan kemoterapi.^{17,20,21} *The European Tarceva vs. chemotherapy* (EURTAC) adalah studi acak fase III pertama yang mengevaluasi efektivitas erlotinib pada populasi non-Asia dengan mutasi EGFR NSCLC. Sama dengan hasil studi pada populasi Asia, erlotinib lebih

efektif dibandingkan kemoterapi dalam meningkatkan PFS.¹⁶

Berdasarkan studi IPASS dan EURTAC, gefitinib dan erlotinib disetujui sebagai terapi lini pertama NSCLC dengan positif EGFR mutasi. Berbagai keberhasilan penelitian tersebut meningkatkan angka harapan hidup dua kali lipat, meningkatkan QoL, dan profil keamanan terkelola dengan baik. Penelitian selanjutnya menilai penggunaan afatinib, merupakan TKIs ireversibel generasi kedua yang dapat menghambat sinyal dari semua

dan pemetrexed 6.9 bulan, HR 0.58; p<0.001. (Gambar 1)

Pada penelitian LUX-Lung 6, afatinib signifikan meningkatkan PFS dibandingkan regimen kemoterapi (gemcitabine dan cisplatin) pada populasi Asia dengan NSCLC stadium IIIB atau IV serta positif mutasi EGFR. Median PFS pada kelompok afatinib lebih panjang (11.0 bulan, 95% CI 9.7-13.7) dibandingkan kelompok gemcitabine dan cisplatin (5.6 bulan, 5.1-6.7; HR 0.28, 95% CI 0.20-0.39; p<0.001).²⁴ (Gambar 1)

Afatinib lini pertama secara bermakna meningkatkan OS lebih dari 1 tahun dibandingkan kemoterapi pada pasien EGFR Del19, LUX-Lung 3 (median OS 33.3 vs 21.1 bulan, HR=0.54, p=0.0015) dan LUX-Lung 6 (median OS 31.4 vs 18.4 bulan, HR=0.64, p=0.0229).^{23,24} Akan tetapi, OS pada pasien dengan mutasi L858R tidak menunjukkan perbedaan bermakna di berbagai percobaan. Berbeda dengan hasil PFS yang menunjukkan perbedaan bermakna baik mutasi Del19 maupun L858R pada penggunaan gefitinib, erlotinib, atau afatinib.^{16,17,19-21,23,24} Pasien Del19 dan

sebagai lini pertama tata laksana NSCLC stadium IIIB/IV dengan positif mutasi EGFR.

Pada studi metaanalisis yang membandingkan afatinib dan gefitinib secara tidak langsung, tidak ditemukan perbedaan bermakna antara afatinib dan gefitinib pada PFS secara keseluruhan (HR:1.05, 95% CI 0.49-2.24), begitu juga dengan PFS pada pasien dengan mutasi L858R (HR: 1.08, 95% CI 0.45-2.60). Akan tetapi, pada pasien dengan Delesi exon 19 menunjukkan bahwa afatinib lebih baik.²⁵

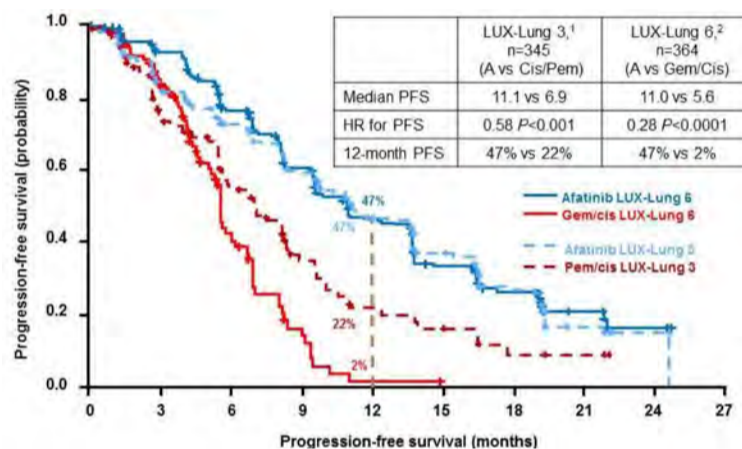
Studi LUX-Lung 7 semakin menguatkan keunggulan afatinib sebagai lini pertama TKIs dalam tata laksana NSCLC dengan mutasi EGFR. Secara langsung, afatinib signifikan meningkatkan *outcome* dibandingkan gefitinib (median PFS 11.0 banding 10.9 bulan, HR:0.73, 95% CI 0.57-0.95, p: 0.017) sehingga bisa menurunkan risiko progresivitas kanker paru sebesar 27% dan pada *time to treatment failure* (TTF) berbeda bermakna dibandingkan gefitinib (median TTF 13.7 banding 11.5 bulan, HR:0.73, 95% CI 0.58-0.92, p:0.0073).²⁶

Keamanan dan Toleransi

Efeksamping penggunaan afatinib lebih besar dibandingkan kelompok gemcitabine dan cisplatin, berupa *rash* atau jerawat, diare, stomatitis atau mukositis, neutropenia, muntah, dan leukopenia. Tata laksana yang berkaitan dengan efek samping sebesar 6.3% pada kelompok afatinib dan 8.0% pada kelompok gemcitabine dan cisplatin. Jika dibandingkan dengan gefitinib, efek samping afatinib lebih besar berupa diare (RR: 0.29, 95% CI 0.20-0.41) dan *rash* (RR: 0.41, 95% CI 0.25-0.65). Meskipun demikian, tidak ada perbedaan pada keberlanjutan terapi dan kematian akibat terapi. Efek samping yang muncul masih aman serta dapat ditoleransi dan ditangani.²⁴

Kesimpulan

TKIs EGFR generasi pertama erlotinib dan gefitinib sama baiknya dengan TKIs EGFR generasi kedua afatinib dalam meningkatkan PFS NSCLC dengan EGFR mutasi. Afatinib lini pertama secara bermakna meningkatkan OS lebih dari 1 tahun dibandingkan dengan kemoterapi pada pasien Del19 EGFR. Selain itu, afatinib juga signifikan meningkatkan PFS dan TTF dibandingkan gefitinib. Efek samping akibat terapi dapat diprediksi dan masih dapat ditangani. Tidak ada perbedaan QoL pasien yang diberikan afatinib dengan gefitinib. MD



Gambar 1. Endpoint primer studi LUX-Lung 3 dan 6

dimer dari anggota keluarga reseptor ERBB (termasuk EGFR, HER2, ERBB3, dan ERBB4).²² Berbagai karakteristik penelitian TKIs tertera pada Tabel 1.

Afatinib Dibandingkan Dengan Kemoterapi

LUX-Lung 3 adalah penelitian global pertama yang membandingkan afatinib dengan kemoterapi dan pertama kali menggunakan regimen kemoterapi terbaru dan terbaik di kelasnya sebagai pembanding.²³ Afatinib terbukti meningkatkan PFS dibandingkan regimen kemoterapi dengan median PFS afatinib 11.1 bulan serta cisplatin

L858R adalah dua populasi yang berbeda dan harus dipelajari secara terpisah di kemudian hari. (Gambar 2).

Afatinib dibandingkan dengan Gefitinib

Penelitian sebelumnya menyatakan gefitinib lebih superior dibandingkan carboplatin-paclitaxel sebagai terapi inisial untuk adenokarsinoma paru baik pada perokok maupun bukan perokok di Asia Timur dan mutasi gen EGFR sebagai prediktor kuat untuk mencapai *outcome* yang lebih baik begitu juga hasil penelitian dengan menggunakan afatinib.^{14,15,23,24} Untuk itu, pada LUX-Lung 7 dilakukan perbandingan afatinib dengan gefitinib

Tabel 1. Karakteristik 9 Penelitian Klinis Penggunaan TKI pada NSCLC

Trial	Primary end-point	TKI	Chemotherapy	Patients (TKI/CT)	EGFR+ patients (%)	Asiatic patients (%)	Crossover (%) ^a
IPASS Mok, 2009	Progression-free survival	Gefitinib	Carboplatin + paclitaxel	1.217 (609/608)	21.4	99.8	39.5
WJTOG3405 Mitsudomi, 2010	Progression-free survival	Gefitinib	Cisplatin + paclitaxel	177 (88/89)	100	100	59.3
NEJ002 Maemondo, 2010	Progression-free survival	Gefitinib	Carboplatin + paclitaxel	228 (114/114)	100	100	94.6
First-SIGNAL Han, 2012	Overall survival	Gefitinib	Cisplatin + gemcitabine	309 (159/150)	13.6	100	75.0
TORCH Gridelli, 2012	Overall survival	Erlotinib	Cisplatin + gemcitabine	760 (380/380)	5.1	0	60.9
OPTIMAL Zhou, 2011	Progression-free survival	Erlotinib	Carboplatin + gemcitabine	154 (82/72)	100	100	NA
EURTAC Rosell, 2011	Progression-free survival	Erlotinib	Cisplatin/carboplatin + docetaxel/gemcitabine	173 (86/87)	100	0	76.0
LUX-Lung 3 Sequist, 2012	Progression-free survival	Afatinib	Cisplatin + pemetrexed	345 (230/115)	100	100	75.0
LUX-Lung 6 Wu, 2013	Progression-free survival	Afatinib	Cisplatin + gemcitabine	364 (242/122)	100	100	56.0

Daftar Pustaka

- GLOBOCAN Cancer Fact Sheets: lung Cancers. 2017.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(5):277-300.
- Alvarez M, Roman E, Santos ES, et al. New targets for non-small-cell lung cancer therapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2007;7(10):1423-1437.
- Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol*. 2007;18(2):317-323.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(2):92-98.
- Azzoli CG, Temin S, Aliff T, et al. 2011 focused update of 2009 American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3825-3831.
- Peters S, Adjei AA, Gridelli C, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23(suppl 7):vii56-vii64.
- Buettner R, Wolf J, Thomas RK. Lessons learned from lung cancer genomics: the emerging concept of individualized diagnostics and treatment. *J Clin Oncol*. 2013;31(15):1858-1865.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2129-2139.
- Li D, Ambrogio L, Shimamura T, et al. BIBW2992, an irreversible EGFR/HER2 inhibitor highly effective in preclinical lung cancer models. *Oncogene*. 2008;27(34):4702-4711.

Daftar pustaka selengkapnya ada pada redaksi