

Artikel Review : Kajian Molekuler Obat Pada Kanker Payudara

Jekmal Malau^{1*}, Faizal Auladi Rivianto², Syifa Khairunnisa³, Siti Nuriah⁴, Sri Rahayu⁵,
Tiara Cinta Amelia⁶, Herdiana Verliani⁷, Munir Alinu Mulki⁸

^{1,2,3,4,5,6,7,8}Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan

Universitas Singaperbangsa Karawang

Email: jekmal.malau@fikes.unsika.ac.id

Abstrak

Kanker merupakan salah satu penyakit penyebab kematian tertinggi di seluruh dunia. Dilansir dari *International Agency for Research on Cancer* dalam GLOBOCAN 2020, menunjukkan bahwa kasus kanker payudara menduduki peringkat pertama dengan kasus terbanyak. Sekitar 65.858 kasus (16,6%) dari total 396.914 kasus kanker terjadi di Indonesia. Dua pilar utama manajemen kanker payudara adalah pengobatan locoregional dan terapi sistemik; Karakteristik histologis dan molekuler kanker payudara mempengaruhi keputusan pengobatan. Obat kanker payudara memiliki mekanisme kerja yang berbeda-beda dalam pengobatannya. Sistematis *review* artikel ini bertujuan untuk melakukan perbandingan setiap obat terapi kanker serta mekanisme kerja obat dan kondisi yang diperlukan untuk mengonsumsi obat tersebut. *Review* artikel ini dilakukan melalui penelusuran pustaka database *Pubmed*, *Google Scholar*, dan *Science Direct* yang mengacu pada jurnal publikasi taraf internasional dan nasional terindeks sinta. Sebanyak 28 jurnal digunakan dalam *review* artikel ini. Kajian beberapa obat yang digunakan dalam pengobatan kanker payudara dianalisis. Beberapa obat tersebut adalah Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib, Tucatinib, dan Neratinib dengan target reseptor HER2, EGFR, dan HER. Mekanisme kerjanya terutama untuk menghambat proliferasi, fosforilasi, dan homodimerisasi HER2, EGFR, HER4, AKT dan MEK dalam sel HER2 yang mengekspresikan sel kanker payudara sehingga pertumbuhan sel kanker dapat dihambat.

Kata Kunci: *breast cancer, mechanism of action drug breast cancer, Trastuzumab, Lapatinib, HER2*

Abstract

Cancer is one of the highest causes of death worldwide. Reporting from the International Agency for Research on Cancer in GLOBOCAN 2020 shows that breast cancer cases are ranked first with the most cases. Approximately 65,858 cases (16.6%) of 396,914 cancer cases occurred in Indonesia. The two main pillars of breast cancer management are locoregional treatment and systemic therapy; Histological and molecular characteristics of breast cancer affect treatment decisions. Drugs used for breast cancer treatment have different mechanisms of action. The systematic review of this article aims to: a systematic comparison of each cancer therapy as well as the mechanism of action of the drug and the patient conditions needed to apply the specific treatment. This review was carried out through a literature study employing online sources through the Pubmed, Google Scholar, and Science Direct databases which refer to international and national published journals. A total of 28 journals were used in this review. We analyzed several drugs for Breast cancer treatment: Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib, Tucatinib, and Neratinib with HER2, EGFR, and HER receptor targets. Several mechanisms of action, especially to inhibit the proliferation, phosphorylation, and homodimerization of HER2, EGFR, HER4, AKT, and MEK in HER2-expressing breast cancer cells so that the growth of cancer cells will be inhibited.

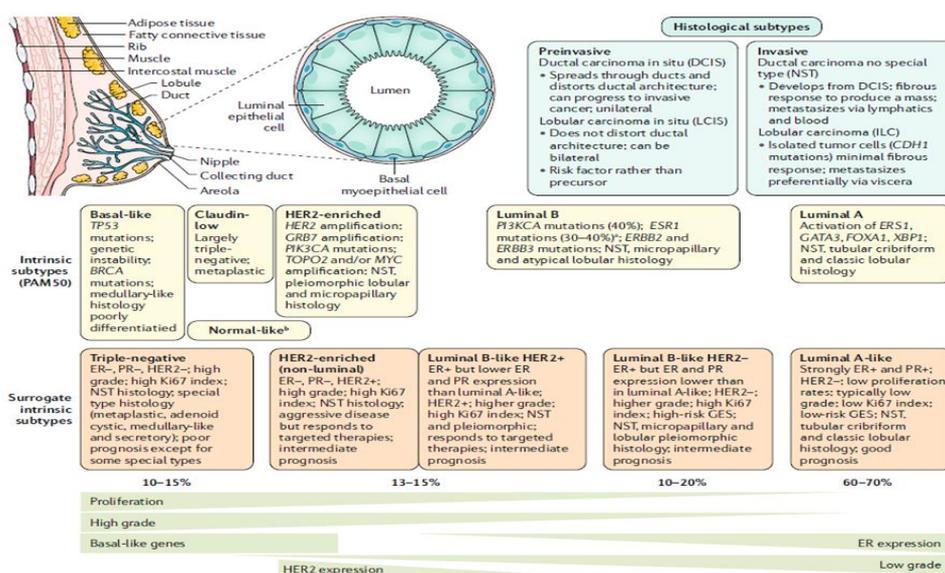
Keywords: *breast cancer, mechanism of action drug breast cancer, Trastuzumab, Lapatinib, HER2*

PENDAHULUAN

Kanker payudara merupakan penyakit yang telah banyak dikaji pada pada tingkat molekuler. Penyakit ini umumnya memiliki keganasan yang paling sering terjadi pada wanita. Kanker merupakan salah satu penyakit penyebab kematian tertinggi di seluruh dunia. Penyakit ini ditandai dengan pertumbuhan sel yang abnormal dan tidak terkendali. Pertumbuhan yang tidak terkendali menyebabkan sel tersebut menyerang jaringan sekitarnya. Terlepas dari kompleksitas kajian molekuler yang melekat, dampak ini dapat terjadi pada pola yang berujung pada metastasis. Metastasis dianggap tidak dapat disembuhkan dengan pilihan terapi yang tersedia saat ini. Namun, kanker payudara stadium lanjut adalah penyakit yang dapat diobati, di mana tujuan utama terapi adalah untuk memperpanjang kelangsungan hidup dan mengendalikan gejala dengan pengobatan toksisitas yang lebih rendah agar mampu mempertahankan atau meningkatkan kualitas hidup. Dua pilar utama manajemen kanker payudara adalah pengobatan locoregional dan terapi sistemik; Karakteristik histologis dan molekuler kanker payudara mempengaruhi terhadap keputusan pengobatan. Perubahan tingkat molekuler yang mendorong karsinogenesis payudara dan beberapa klasifikasi telah dikembangkan untuk mengelompokkan tumor yang sesuai. Klasifikasi intrinsik dilakukan oleh Perou dan Sorlie, yang dilaporkan pada tahun 2000, membedakan empat sub tipe kanker payudara, diantaranya luminal A dan luminal B (mengekspresikan reseptor estrogen (ER)), seperti basal dan reseptor faktor pertumbuhan epidermis manusia 2 (HER2)- diperkaya (tanpa ekspresi ER) (Perou et al., 2000).

Kategori kanker payudara yang didasarkan pada tingkat tumor menjadi pendekatan yang berpusat pada sel kanker (Gambar 1). Tumor yang mengekspresikan ER dan/atau reseptor progesteron (PR) dianggap sebagai reseptor hormon- kanker payudara positif, sedangkan tumor yang tidak mengekspresikan ER, PR atau HER2 adalah kanker payudara triple negatif (TNBC). Hal penting dalam perawatannya adalah dengan pendekatan multidisipli, untuk meningkatkan kelangsungan hidup dan kualitas hidup pasien pada kanker payudara stadium dini dan lanjut. Pengobatan yang dilakukan harus disesuaikan dengan pedoman (Cardoso et al., 2017)

Semua kanker payudara muncul di unit lobular saluran terminal (unit fungsional payudara) dari saluran pengumpul. Karakteristik histologis dan molekuler memiliki implikasi penting untuk terapi, dan beberapa klasifikasi berdasarkan karakteristik molekuler dan histologis. Sub-tipe histologis yang dijelaskan di sini (kanan atas) adalah sub tipe kanker payudara yang paling sering ; karsinoma duktal (sekarang disebut sebagai 'no special type' (NST)) dan karsinoma lobular adalah lesi invasif; Bagianpreinvasif tersebut adalah karsinoma duktal in situ dan karsinoma lobular in situ (atau neoplasia lobular). Sub tipe intrinsik Perou dan Sorlie1 didasarkan pada adanya ekspresi 50 gen (PAM50) (Cheang et al., 2015).



Gambar 1. Breast cancer (Cheang et al., 2015).

Pada tahun 2018, diperkirakan 2,1 juta wanita terdiagnosa menderita kanker payudara, sekitar satu kasus baru terdiagnosis setiap 18 detik. Selain itu, 626.679 wanita dengan kanker payudara meninggal (Bray et al., 2018). Secara global kejadian pada kanker payudara terus meningkat seiring dengan peningkatan tahunan sebesar 3,1%, dimulai dengan 641.000 kasus pada tahun 1980 dan meningkat menjadi >1,6 juta pada tahun 2010 (F. Bray et al., 2015). Peningkatan kasus tersebut akan terus berlanjut seiring dengan bertambahnya populasi. Populasi wanita menyumbang 49,5% dari populasi global, dan membentuk proporsi yang lebih besar dari populasi dengan usia >60 tahun. Selain itu, epidemiologi penyakit kanker payudara dengan stadium lanjut adalah prioritas dalam penelitian banyak negara. Hal tersebut karena sebagian jumlah pasien dengan penyakit stadium lanjut tidak diketahui. Sementara sebagian dengan informasi terdata menjadi dasar dalam melacak data diagnosis dan kematian. Satu studi memperkirakan bahwa, pada tahun 2017, ~160.000 pasien hidup dengan kanker payudara stadium lanjut hanya terdapat di Amerika Serikat saja (Mariotto, Etzioni, Hurlbert, Penberthy, & Mayer, 2017).

Dilansir dari International Agency for Research on Cancer dalam GLOBOCAN (Global Cancer Statistic) 2020, menunjukkan bahwa kasus kanker payudara menduduki peringkat pertama dengan kasus terbanyak. Dari data tersebut diketahui sekitar 65.858 kasus (16,6%) dari total 396.914 kasus kanker terjadi di Indonesia. Total angka kematian akibat kanker di Indonesia mencapai 234.500 orang pada tahun 2020. (globocan). Kasus kanker payudara menjadi kasus kanker yang paling mematikan bagi perempuan. Dari data International Agency for Research on Cancer dalam GLOBOCAN (Global Cancer Statistic) 2020, jumlah kasus kanker payudara pada wanita mencapai 65.858 (30,8%) dari total 213.546 kasus kanker yang terjadi di Indonesia (Globocan, 2020). Tingkat kematian juga bervariasi di antara subtype kanker payudara dengan penyakit HER2-positif yang terkait dengan tingkat kematian yang lebih tinggi, diikuti oleh subtype TNBC, luminal A dan luminal B (Ren, Gong, Ling, Hu, & Shao, 2019).

Wanita yang memiliki gejala kanker payudara akan mengalami perubahan payudara, seperti benjolan, nyeri lokal, gejala puting atau perubahan kulit, memerlukan evaluasi diagnostik yang tepat, seperti halnya wanita yang dipanggil kembali untuk pengujian lebih lanjut karena mamografi skrining positif. Mendiagnosis kanker payudara didasarkan pada tiga tingkatan tes yang terdiri dari pemeriksaan klinis, pencitraan resonansi (biasanya mamografi dan / atau ultrasonografi) dan biopsi jarum (Irwig, Macaskill, & Houssami, 2002). Ultrasonografi hampir secara universal digunakan untuk mendeteksi gejala lokal, sebagai langkah awal untuk mengidentifikasi dan mengkarakterisasi kelainan (Houssami, Ciatto, Turner, Cody, & MacAskill, 2011). Evaluasi pencitraan resonansi mencakup MRI untuk indikasi klinis spesifik, MRI Pra operasi secara selektif digunakan untuk pementasan penyakit yang baru didiagnosis, MRI disarankan untuk penilaian pra operasi kanker lobular invasif yang baru didiagnosa (Sardanelli et al., 2010).

Terapi sistemik untuk kanker payudara dini sangat efektif, dan terapi endokrin adjuvant dan kemoterapi adjuvan mampu menurunkan angka kematian akibat kanker payudara (Albain et al., 2012). Bagaimanapun, indikasi individu tergantung pada subtype molekuler, tingkat tumor dan risiko kekambuhan. Kemoterapi dapat diberikan sebelum (neoadjuvant) atau setelah operasi (adjuvant) dengan efek yang sama pada hasil (Rastogi et al., 2008). Pemberian terapi pengobatan pada kasus kanker tentunya harus tepat dan sesuai dengan tingkat stadium yang dialami oleh pasien. Terdapat berbagai jenis obat kanker payudara yang memiliki mekanisme kerja pada level molekuler yang berbeda-beda. Pentingnya analisis molekuler terhadap target aksi obat dan evaluasi kajian profil genetik menjadi dasar pengembangan pengobatan individu dewasa ini. Beberapa studi berbasis review yang membahas kajian target aksi obat telah banyak dilaporkan seperti Irawan et al., 2022 tentang mekanisme molekuler obat Glibenklamid sebagai anti-diabetes tipe 2; Kusumawardhani et al., 2022 tentang target aksi obat Gefitinib pada kanker paru; Zakiyah et al., 2022 tentang mekanisme molekuler NSAID dan Fransika et al., 2022 tentang target aksi obat terhadap reseptor dopamin. Oleh sebab itu, pada review ini dilakukan perbandingan setiap obat terapi kanker payudara serta mekanisme kerja obat dan kondisi yang diperlukan untuk mengonsumsi obat tersebut.

METODE

Penulisan *review* artikel dilakukan dengan pencarian jurnal ilmiah melalui *database Pubmed, Google Scholar, Science Direct*. Pencarian dilakukan menggunakan kata kunci “Kanker Payudara/Breast Cancer”, “Lapatinib”, “Trastuzumab”, “Pertuzumab”, “*Human epidermal growth factor receptor 2* (HER2)”, “EGFR”, dan “*mechanism of action drug breast cancer*”. Pada pengumpulan literatur mengacu pada jurnal publikasi internasional dan nasional terakreditasi sinta. Total 28 jurnal digunakan dalam review artikel ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1
Obat Kanker Payudara, Reseptor Target dan Mekanisme Aksi

Nama Obat	Reseptor Target	Mekanisme Aksi	Referensi
Trastuzumab	HER2 ekstraseluler reseptor	Trastuzumab berikatan dengan domain ekstraseluler reseptor HER2 dan menghambat homodimerisasi HER2, sehingga mencegah pensinyalan yang dimediasi HER2. Hal ini juga diduga memfasilitasi sitotoksitas seluler yang bergantung pada antibodi, yang menyebabkan kematian sel yang mengekspresikan HER2.	(Namboodiri & Pandey, 2011)
Pertuzumab	HER-2 pada subdomain II ekstraseluler	Mengikat HER-2 pada subdomain II ekstraseluler yang menyebabkan terhambatnya heterodimerisasi dan pertumbuhan sel kanker juga akan terhambat	Wong & Hurvitz (2014)
Lapatinib	HER2 & EGFR	Menghambat proliferasi dan fosforilasi HER2	(Irie et al 2020).
Tucatinib	HER2 & EGFR	memblokir proliferasi dan fosforilasi HER2.	(Essia Mezni, 2020)
Neratinib	EGFR & HER	Menghambat proliferasi dan fosforilasi EGFR, HER2, HER4, AKT dan MEK dalam HER2 yang mengekspresikan garis sel kanker payudara berlebihan	Segovia-Mendoza et al. (2015)
Gefitinib	EGFR & HER	Menghambat fosforilasi EGFR, HER2 dan HER3 sehingga dapat menyebabkan terjadinya penghambatan pertumbuhan sel kanker	Segovia-Mendoza et al. (2015)

Trastuzumab

Trastuzumab merupakan salah satu produk antibodi monoklonal yang dapat digunakan untuk mengobati kanker payudara. Trastuzumab terdiri dari dua situs spesifik antigen yang berikatan dengan bagian juxtamembrane dari domain ekstraseluler reseptor HER2 dan yang mencegah aktivasi tirosin kinase intraselulernya. Juxtamembrane berfungsi sebagai penghubung antara inert bagian transmembran dan domain kinase. Berperan penting saat dimerisasi dan aktivitas protein kinase. Sisa dari antibodi adalah IgG manusia dengan bagian Fc yang dipertahankan. Saat obat ini berikatan dengan reseptor ekstraseluler HER2 akan menghambat homodimerisasi HER2 yang berlebihan sehingga dapat mencegah persinyalan yang dimediasi oleh HER2. Hal ini sesuai dengan hasil patologi anatomi yang

menunjukkan HER2 positif pada pasien kemoterapi yang mengonsumsi Trastuzumab. Obat ini disetujui oleh Food and Drug Administration (FDA) dan European Medicines Agency (EMA) sebagai terapi adjuvant, neoadjuvant, dan metastase pada kasus kanker payudara dengan HER-2+ (Hedger, Sansom, & Koldsø, 2015; Hudis, 2007; Rahma et al., 2018).

Mekanisme Trastuzumab

Beberapa mekanisme termasuk mekanisme intraseluler dan ekstraseluler diusulkan untuk aksi trastuzumab adalah memicu internalisasi dan degradasi HER 2 melalui peningkatan aktivitas tyrosin kinase – ubiquitin ligase c- Cbl. (Tuy Fu and Francois et al 2012). Sitoksisitas yang dimediasi sel yang bergantung pada antibody (ADCC) diidentifikasi sebagai aksi ekstraseluler dari trastuzumab. Reseptor Fc pada sel efektor imun terutama sel Natural Killer (NK) mengenali bagian Fc dari trastuzumab dalam sel kanker target. Aksi melalui ADCC telah didukung oleh banyak bukti sebagai mekanisme utama trastuzumab. (Nami et al 2018).

Sebagai antibodi, salah satu mekanisme utama trastuzumab adalah untuk menarik sel-sel kekebalan ke lokasi tumor yang mengekspresikan HER2 secara berlebihan, melalui mekanisme yang disebut antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC). Studi Xenograft oleh Clynes dkk. (2000) menunjukkan bahwa sel pembunuh alami dapat menargetkan sel pengekspresian berlebih HER2 yang dilapisi dengan trastuzumab melalui mekanisme ADCC yang dimediasi CD16. kemudian mengkonfirmasi aktivitas trastuzumab yang dimodulasi sel kekebalan dengan menggunakan sampel dari pasien dengan kanker payudara stadium lanjut secara lokal. Setelah merawat sampel tumor dengan trastuzumab dan docetaxel, kelompok tersebut mengamati peningkatan jumlah sel pembunuh alami dan protein sitotoksik dalam infiltrat tumor (Arnould et al., 2006). Temuan ini memberikan dukungan kuat untuk ADCC sebagai mekanisme kerja trastuzumab dan membantu menjelaskan mengapa sel kanker dengan ekspresi HER2 tinggi lebih responsif terhadap obat. (Tuy Fu and Francois et al 2012).

Adapun mekanisme intraseluler dari trastuzumab yang diusulkan meliputi : (1) penghambatan sinyal intraseluler transduksi yang menyebabkan proliferasi sel (2) penghambatan pembelahan proteolitik domain ekstraseluler HER2. Dilaporkan bahwa trastuzumab memblokir pembelahan basal dan induksi p95HER2. (3) penghambatan perbaikan DNA. Beberapa studi awal menunjukkan bahwa trastuzumab sebagian menghambat perbaikan DNA yang rusak. (4) penghambatan angiogenesis. (Nami et al 2018).

Mekanisme yang mendasari resisten terhadap trastuzumab

Sejak diperkenalkan pada tahun 1999, trastuzumab telah mengubah paradigma pengobatan pasien kanker payudara HER2-positif metastatic (Nami et al 2018). Data yang muncul menunjukkan bahwa pasien dengan kanker payudara HER2-Positif yang diobati dengan trastuzumab memiliki kelangsungan hidup yang lebih baik daripada kanker payudara HER-2 normal (Wong and Hurvitz et al 2014).

Mekanisme potensial resistensi terhadap trastuzumab menurut jaringan pensinyalan HER2 antar atau intra diringkaskan dalam tiga kategori utama, dijelaskan secara singkat (1) efek sterik, seperti mutasi struktural pada protein HER2, (2) peningkatan alternatif reseptor tirosin kinase lainnya, seperti reseptor.

Pertuzumab

Pertuzumab merupakan antibodi monoklonal dengan HER2 sebagai targetnya. Pertuzumab dapat berinteraksi dengan subdomain II dari domain ekstraseluler HER2 yang berperan penting dalam proses heterodimerisasi. Pertuzumab yang berikatan dengan reseptor HER2 ini dapat menyebabkan terhambatnya proses heterodimerisasi yang diinduksi oleh heregulin (HRG), selain reseptor HER2 proses penghambatan heterodimerisasi juga terjadi pada keluarga HER yang lain diantaranya HER3 dan HER4 termasuk EGFR sehingga proses pertumbuhan sel tumor akan terhambat. Pada uji praklinis, pertuzumab ini dapat menghambat pertumbuhan sel kanker pada kondisi ketika HER2 tidak diekspresikan secara berlebihan hal ini disebabkan karena adanya penghambatan heterodimerisasi reseptor. Pertuzumab secara sinergis dikombinasikan dengan trastuzumab yang secara in vitro dapat

menghambat pertumbuhan sel *HER2-overexpressing*. (Wong & Hurvitz. 2014, Nami et al, 2018)

Pertuzumab dapat digunakan pada pasien kanker payudara HER2 yang resisten terhadap penggunaan trastuzumab. Penggunaan pertuzumab ini dapat dikombinasikan dengan trastuzumab dan docetaxel, hal ini telah disetujui oleh *Food and Drug Administration* (FDA) pada tahun 2012 untuk mengobati kanker payudara metastatis. Pengobatan ini menjadi lini pertama untuk pasien kanker payudara metastasis HER2 positif. Dalam penelitian (Cortés et al. 2012) menyebutkan penggunaan pertuzumab yang dikombinasikan dengan trastuzumab ini terbukti memberikan efek yang lebih efisien dibandingkan dengan pertuzumab yang digunakan secara monoterapi. Penggunaan pertuzumab ini masih terbilang baru, belum ada cukup data serta penelitian mengenai resistensinya. (Nami et al. 2018, Richard et al. 2016)

Lapatinib

Lapatinib adalah suatu penghambat kinase ganda HER2 dan EGFR yang reversible. (Irie et al 2020). Secara selektif menargetkan dan menghambat HER2 dan EGFR dengan efektivitas yang terbukti dalam uji klinis. Inhibitor ini telah disetujui oleh FDA AS sejak 2007 untuk pengobatan kanker payudara HER2-positif metastatik. Lapatinib diberikan setelah pengobatan sebelumnya dengan trastuzumab. Setelah persetujuan trastuzumab, lapatinib tersedia untuk pasien dengan MBC positif HER2 yang penyakitnya telah mengalami kemajuan pada pengobatan sebelumnya dengan trastuzumab. Lapatinib berikatan dengan domain pengikatan ATP intraseluler dari ErbB1 (HER1, reseptor faktor pertumbuhan epidermal, EGFR) dan HER2. (Wong and Hurvitz et al 2014)

Mekanisme lapatinib

Lapatinib menghambat proliferasi beberapa jalur sel kanker manusia dari vulva, payudara, paru – paru dan kerongkongan. Studi menunjukkan bahwa lapatinib menghambat aktivasi tiga jalur pensinyalan hilir EGFR dan HER2 utama, MAPK, PI3K-AKT dan PLC γ , melalui penurunan fosforilasi reseptor target dan protein Raf, ERK, AKR dan PLC γ 1. Selain itu TKI ini meningkatkan ekspresi p38 yang merupakan anggota jalur MAPK yang diinduksi stress yang terlibat dalam apoptosis. Dan telah dibuktikan bahwa lapatinib juga menghambat fosforilasi HER3. Studi lain menunjukkan bahwa lapatinib menghambat pensinyalan insulin-like growth factor 1 (IGF-1) Pada sel HER2 yang sensitif terhadap trastuzumab. Secara signifikan, lapatinib memblokir crosstalk HER2 dan IGF-1R. selain itu, senyawa ini juga meningkatkan fragmentasi poli ADP-ribosa polymerase (PARP), protein yang terlibat dalam kematian sel terprogram dan ekspresi surviving yang diturunkan regulasinya dalam sel – sel overekspresi HER2 yang sensitive dan resisten terhadap trastuzumab. Beberapa studi klinis pada kanker payudara HER2 telah mengevaluasi keamanan, jadwal pemberian dosis dan kemanjuran lapatinib sebagai monoterapi atau dalam kombinasi dengan terapi lain. Hasil tergantung pada fitur populasi, jenis tumor, stadium dan perawatan kanker sebelumnya. (Segovia- Mendoza et al 2015)

Resistensi lapatinib

Hipoksia meningkatkan resistensi lapatinib pada sel kanker payudara HER2-positif dengan menginduksi faktor induksi hipoksia (HIF) -1 α tingkat tinggi dan mengurangi ekspresi spesifisitas ganda fosfatase2 (DUSP2) yang mengarah pada aktivasi jalur ERK. Autophagy memainkan peran penting dalam perkembangan resistensi obat pada sel kanker payudara. Memang, peningkatan pembentukan autophagosome diamati pada garis sel kanker payudara yang resisten terhadap lapatinib. Dengan demikian, pengobatan dengan inhibitor autophagy mengembalikan sensitivitas lapatinib . (Segovia-Mendoza et al 2015)

Resistensi yang didapat terhadap lapatinib pada sel kanker payudara HER2-positif juga dapat dimediasi oleh induksi heregulin (HRG) dan pembentukan selanjutnya dari heterodimer HER3-EGFR yang mempromosikan sumbu pensinyalan HRG-HER3-EGFR-PI3K. Dalam garis sel kanker payudara positif HER2-overexpressing/estrogen receptor (ER) yang diobati terus menerus dengan lapatinib, peningkatan pensinyalan ER diamati. Hal ini disebabkan oleh aktivasi faktor transkripsi forkhead box protein O3a (FOXO3a) sebagai respons terhadap penghambatan pensinyalan ErbB2-PI3K-AKT,

menghasilkan auto resistensi terhadap penghambat ini. Akibatnya, pensinyalan ER mengambil peran yang lebih menonjol dalam kelangsungan hidup sel selama pengembangan resistensi yang didapat kepada TKI. Fitur utama untuk resistensi lapatinib yang didapat adalah fakta bahwa pengobatan lapatinib pada sel payudara positif HER2 menginduksi aktivasi beberapa jaringan kinase yang berkontribusi untuk menginduksi resistensi lapatinib. Upaya penanganan respon tumor ini antara lain dengan inhibisi farmakologi respon kinome adaptif. Dalam hal ini, penghambat enzim epigenetik dari bromodomain keluarga BET menekan pemrograman ulang kinome yang diinduksi oleh lapatinib [86]. Ekspresi miR-630 yang menyimpang terkait dengan resistensi lapatinib pada sel kanker payudara HER2-positif. Ekspresi miR yang berlebihan ini mengurangi fenotip metastatik dan mengembalikan sensitivitas obat melalui penurunan ekspresi IGF1R dan selanjutnya menghambat fosforilasi HER2 dan EGFR dalam sel yang resisten terhadap lapatinib. (Segovia- Mendoza et al 2015)

Tucatinib

Tucatinib merupakan TKI molekul kecil yang tersedia secara hayati dengan dua senyawa cincin heterosiklik, yang secara selektif menargetkan HER2. Tucatinib ini memblokir proliferasi HER2. Selektivitas HER2 yang sangat tinggi yang artinya bahwa tucatinib ini menargetkan EGFR yang lebih sedikit, sehingga kemungkinan efek dari anti-HER2 dengan toksisitas yang lebih rendah dibandingkan dengan penghambatan EGFR. Tucatinib sendiri merupakan agen penargetan spesifik HER2 oral, ampuh, dan selektif yang disetujui oleh FDA pada April 2020 untuk pengobatan kanker payudara stadium lanjut yang tidak dapat dioperasi atau kanker payudara metastatik. Tucatinib juga merupakan penghambat yang spesifik dan reversibel dari aktivitas protein tirosin kinase (PTK) HER2 dan memberikan efek minimal. (Essia Mezni, 2020, Zaid Sirhan, 2022)

Mekanisme aksi tucatinib ini dimediasi melalui penghambatan fosforilasi HER2 dan HER3, yang menghasilkan blokade jalur pensinyalan MAPK dan AKT hilir dan menyebabkan penurunan proliferasi sel. HER2/3/4 reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia 2/3/4, reseptor faktor pertumbuhan epidermal EGFR, protein kinase teraktivasi mitogen MAPK, PI3K phosphatidylinositol 3-kinase. (Zaid Sirhan, 2022)

Pengobatan tucatinib secara khusus menurunkan fosforilasi dan viabilitas dalam sel BT-474 yang mengekspresikan HER2 dengan cara bergantung pada dosis dibandingkan dengan sel A431 yang mengekspresikan EGFR. Tucatinib tidak hanya ditemukan untuk menghambat aktivasi reseptor HER2 tetapi juga dapat mengikat dengan reseptor HER3 pasangan heterodimernya, serta kaskade pensinyalan hilir seperti MAPK (MEK dan ERK) dan PI3K/AKT. (Zaid Sirhan, 2022)

Mekanisme resistensi TKI pada tucatinib yaitu melalui profil gen dari garis sel kanker payudara HER2 dan non-HER2 yang berbeda, dan mengidentifikasi tiga penanda baru yang relevan dengan sensitivitas TKI: V-set domain-containing T-cell activation inhibitor 1 (VTCN1), cyclin-dependent kinase 12 (CDK12) dan substrat toksin botulinum C3 terkait RAS 1 (RAC1). Selain itu, mutasi adenomatous polyposis coli (APC) telah disarankan sebagai penanda resistensi tucatinib. (Zaid Sirhan, 2022)

Neratinib

Neratinib merupakan Tyrosine kinase inhibitors (TIK) oral lain yang tidak dapat diubah dan dikenal sebagai pan-inhibitor karena neratinib ini berinteraksi dengan domain katalik dari beberapa anggota keluarga EGFR (EGFR, HER2 dan HER4) yang kemudian memblokir jalur pensinyalan hilir. Neratinib secara kovalen ini merupakan pengikat residu sistein yang spesifik dan bersama dikantong pengikat ATP reseptor dalam keluarga EGFR. Neratinib secara khusus mengikat residu Cys-773 dan Cys-805 masing-masing di HER1 dan HER2. Neratinib telah disetujui oleh FDA pada 17 Juli 2017, sebagai pengobatan adjuvan yang diperpanjang untuk pasien dengan kanker payudara stadium awal HER2-overexpression/amplified setelah operasi dan terapi adjuvant berbasis trastuzumab. (Mariana Segovia-Mendoza, 2015) (Jun-Cheng Xuhong, 2019)

Neratinib ini berasal dari modifikasi struktural EKB-569, inhibitor EGFR lain yang poten dan ireversibel. Neratinib secara ireversibel dapat menghambat tirosin kinase yang menargetkan HER2 dan dapat mencegah transduksi sinyal dengan menghalangi fosforilasi domain tirosin yang dapat menyebabkan penghambatan pada pertumbuhan sel, migrasi, dan induksi apoptosis. Neratinib juga memiliki aktivitas yang signifikan pada pasien naif yang sebelumnya terpapar trastuzumab, dan menjadikannya pengobatan alternatif untuk mengobati tumor padat dan kanker payudara HER2 metastatik. (Mariana Segovia-Mendoza, 2015)(Sara Alkhezayem, 2020)

Neratinib pada kanker payudara dapat menghambat proliferasi dan fosforilasi EGFR, HER2, HER4 AKT dan MEK dalam HER2 yang mengekspresikan garis sel kanker payudara secara berlebihan. Penghambatan transduksi sinyal hilir setelah pengobatan neratinib dapat menyebabkan menurunnya protein retinoblastoma terfosforilasi, ekspresi siklin D1 dan mengakibatkan peningkatan kadar p27 dan penahanan pada transisi fase G1-S yang pada akhirnya menghasilkan regulasi turun dari proliferasi sel. Neratinib menunjukkan aktivitas antiproliferatif yang lebih sedikit pada garis sel yang tidak mengekspresikan HER2 ataupun EGFR. Selain itu, lini sel kanker payudara HER2-positif ini lebih cenderung untuk merespon neratinib daripada sel EGFR-positif atau lini sel non-amplifikasi HER2. Antineoplastik lain untuk neratinib dalam garis sel kanker adalah bahwa neratinib ini dapat membalikkan resistensi multi obat yang dimediasi oleh transporter ATP yang terikat membran. Penghambat resistensi multi obat melalui transporter ATP oleh neratinib dapat menjadi mekanisme alternatif yang dapat meningkatkan respons terhadap agen kemoterapi yang digunakan pada kanker payudara HER2-positif. (Mariana Segovia-Mendoza, 2015)(Jun-Cheng Xuhong, 2019)

Gefitinib

Gefitinib pada sel kanker payudara dapat mengurangi fosforilasi EGFR basal, HER2 dan HER3, sehingga dapat menghambat jalur pensinyalan hilir AKT, MAPK dan STAT3. Gefitinib dapat mengurangi fosforilasi glikogen sintase kinase 3 beta (GSK-3 β) yang menjadi target AKT kinase. Gefitinib dengan pemberian oral akan diambil oleh sel kanker kemudian secara reversibel dan kompetitif dapat menghambat ikatan ATP ke loop pengikat fosfat dari situs pengikatan ATP pada domain intraseluler EGFR. Adanya penghambatan pengikatan ATP ke EGFR ini menyebabkan terhambatnya autofosforilasi dan aktivitas jalur sinyal hilir sehingga akan terjadi penghambatan proliferasi dan akan menginduksi apoptosis pada sel kanker. Gefitinib pada sel kanker payudara EGFR-HER2 dapat menginduksi efek sitostatik dan apoptosis. (Segovia-Mendoza et al. 2015, Araki et al. 2012)

Pengobatan gefitinib yang digunakan secara monoterapi atau dikombinasikan dengan obat lain untuk pasien kanker payudara HER2 negatif, dalam beberapa penelitian tidak menunjukkan hasil yang tidak konsisten. Gefitinib yang digunakan sebagai monoterapi hanya dapat menunjukkan stabilisasi penyakit selama minimal 3 bulan tidak didapatkan respon parsial atau yang dicapai. Gefitinib ini tidak efektif untuk pasien dengan kanker payudara berulang atau refrakter yang pengobatan sebelumnya menggunakan taxane dan anthracycline. Pada penelitian yang dilakukan oleh Kalykaki et al. pada pasien dengan kanker payudara metastatis gefitinib ini efektif digunakan untuk mengurangi jumlah sel tumor positif dan negatif EGFR. (Segovia-Mendoza et al. 2015, Kalykaki et al. 2014)

Gefitinib sebagai tirosin kinase inhibitor menunjukkan adanya peningkatan ekspresi gen yang mengkodekan ligan spesifik HER dan dapat menginduksi impor aktif serta akumulasi nukleus ligan neuregulin HER yang menunjukkan kemungkinan dalam peran transkripsi. HER3 dan akibat dari pensinyalan PI3K/AKT dapat menghindari penghambatan yang dilakukan oleh gefitinib secara in vitro dan in vivo. Dalam mekanisme lain resistensi gefitinib pada kanker payudara juga melibatkan adanya interaksi EGFR dengan reseptor yang berbeda, reseptor tirosin kinase yang terlibat dalam pertumbuhan sel kanker payudara yaitu reseptor *hepatocyte growth factor* (MET) resistensi gefitinib melalui peningkatan fosforilasi EGFR yang diinduksi oleh aktivasi kinase c-Src. Dimana faktanya, dengan adanya gefitinib pada sel kanker payudara yang diekspresikan secara berlebihan oleh HER2 positif dan EGFR, penghambatan aktivitas MET kinase ini dapat menurunkan fosforilasi EGFR dan juga proliferasi sel. (Segovia-Mendoza et. al 2015)

SIMPULAN

Berdasarkan penelusuran Pustaka yang telah dilakukan dapat ditarik kesimpulan bahwa Kanker payudara tergolong kedalam penyakit yang serius maka diperlukan terapi tepat dan pemberian dosis yang sesuai. Dari hasil perbandingan setiap obat terapi kanker didapatkan obat Trastuzumab, Pertuzumab, Lapatinib, dan Tucatinib reseptor yang ditargetkan adalah reseptor HER2, dengan mekanisme kerja untuk menghambat homodimerisasi, proliferasi dan fosforilasi HER2 dan menyebabkan heterodimerisasi sehingga mencegah persinyalan yang dimediasi di HER2 maka pertumbuhan sel kanker pun akan terhambat. Pada obat Neratinib dan Gefitinib, reseptor yang ditargetkan adalah EGFR dan HER, dengan mekanisme kerja menghambat proliferasi dan fosforilasi EGFR, HER2, HER4, AKT dan MEK dalam HER2 yang mengekspresikan protein berlebih yang berasosiasi dengan sel kanker payudara

DAFTAR PUSTAKA

- Albain, K., Anderson, S., Arriagada, R., Barlow, W., Bergh, J., Bliss, J., ... Wood, W. (2012). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet*, 379(9814), 432–444. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61625-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61625-5)
- Alkhezayem, S., Wani, T. A., Wakil, S., Aljuraysi, A., & Zargar, S. (2020). Transcriptome analysis of neratinib treated HER2 positive cancer model vs untreated cancer unravels the molecular mechanism of action of neratinib. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 28(8), 963–970. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.06.017>
- Arline Rahmadiani Kusumawardani, A. Y. (2022). Target Aksi Obat Gefatinib Pada Reseptor Tirosin Kinase Terhadap Penyakit kanker Paru. *Jurnal Pendidikan dan Konseling*, 9017-9023.
- Araki, T., Yashima, H., Shimizu, K., Aomori, T., Hashita, T., Kaira, K., ... & Yamamoto, K. (2012). Review of the treatment of non-small cell lung cancer with gefitinib. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, 6, CMO-S7340. <https://doi.org/10.4137/CMO.S7340>
- Bray, F., Ferlay, J., Laversanne, M., Brewster, D. H., Gombe Mbalawa, C., Kohler, B., ... Forman, D. (2015). Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *International Journal of Cancer*, 137(9), 2060–2071. <https://doi.org/10.1002/ijc.29670>
- Bray, Freddie, Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- Cheang, M. C. U., Martin, M., Nielsen, T. O., Prat, A., Voduc, D., Rodriguez-Lescure, A., ... Carey, L. A. (2015). Defining Breast Cancer Intrinsic Subtypes by Quantitative Receptor Expression. *The Oncologist*, 20(5), 474–482. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0372>
- Diva, M. G. (2022). REVIEW: Mekanisme Molekuler Obat Glibenklamid (Obat Anti Diabetes TIPE-2) Sebagai Target Aksi Obat Kanal Ion Kalium. *Jurnal Pendidikan dan Konseling*, 9463-9474.
- Edge, S. B., & Compton, C. C. (2010). The american joint committee on cancer: The 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of Surgical Oncology*, 17(6), 1471–1474. <https://doi.org/10.1245/s10434-010-0985-4>
- Fransiska, A. N., Pratama, A. A., Nurayuni, T., Wulanbirru, P., Cordova, D. M., Advaita, C. V., ... Mulki, M. A. (2022). *Jurnal Pendidikan dan Konseling Review : Target Aksi Obat Terhadap Reseptor Dopamin*. 4, 8706–8716.
- Globocan. (2020). Cancer Incident in Indonesia. International Agency for Research on Cancer, 858, 1–2. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>
- Hedger, G., Sansom, M. S. P., & Koldsø, H. (2015). The juxtamembrane regions of human receptor tyrosine kinases exhibit conserved interaction sites with anionic lipids. *Scientific Reports*, 5, 1–10. <https://doi.org/10.1038/srep09198>
- Houssami, N., Ciatto, S., Turner, R. M., Cody, H. S., & MacAskill, P. (2011). Preoperative ultrasound-guided needle biopsy of axillary nodes in invasive breast cancer: Meta-analysis of its accuracy and utility in staging the axilla. *Annals of Surgery*, 254(2), 243–251. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31821f1564>
- Hudis, C. A. (2007). Trastuzumab — Mechanism of Action and Use in Clinical Practice. *New England Journal of Medicine*, 357(1), 39–51. <https://doi.org/10.1056/nejmra043186>
- Irie, H., Kawabata, R., Fujioka, Y., Itadani, H. (2020). Acquired Resistance to Trastuzumab/Pertuzumab

- or to T-DM1 in Vivo can be Overcome by HER2 Kinase Inhibition With TAS0728. *Cancer Science* Wiley. <https://doi.org/10.1111/cas.14407>.
- Irwig, L., Macaskill, P., & Houssami, N. (2002). Evidence relevant to the investigation of breast symptoms: The triple test. *Breast*, 11(3), 215–220. <https://doi.org/10.1054/brst.2001.0409>
- Kalykaki, A., Agelaki, S., Kallergi, G., Xyrafas, A., Mavroudis, D., & Georgoulas, V. (2014). Elimination of EGFR-expressing circulating tumor cells in patients with metastatic breast cancer treated with gefitinib. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 73(4), 685-693. <https://doi.org/10.1007/s00280-014-2387-y>
- Mariotto, A. B., Etzioni, R., Hurlbert, M., Penberthy, L., & Mayer, M. (2017). Estimation of the number of women living with metastatic breast cancer in the United States. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 26(6), 809–815. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0889>
- Mezni, E., Vicier, C., Guerin, M., Sabatier, R., Bertucci, F., & Gonçalves, A. (2020). New therapeutics in HER2-positive advanced breast cancer: Towards a change in clinical practices? *Cancers*, 12(6), 1–26. <https://doi.org/10.3390/cancers12061573>
- Namoodiri, A. M., & Pandey, J. P. (2011). Differential inhibition of trastuzumab- and cetuximab-induced cytotoxicity of cancer cells by immunoglobulin G1 expressing different GM allotypes. *Clinical and Experimental Immunology*, 166(3), 361–365. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04477.x>
- Nami, B., Maadi, H., & Wang, Z. (2018). Mechanisms underlying the action and synergism of trastuzumab and pertuzumab in targeting HER2-positive breast cancer. *Cancers*, 10(10), 342. <https://doi.org/10.3390/cancers10100342>
- Perou, C. M., Sørile, T., Eisen, M. B., Van De Rijn, M., Jeffrey, S. S., Renshaw, C. A., ... Botstein, D. (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), 747–752. <https://doi.org/10.1038/35021093>
- Rahma, H., Nisa, K., Studi, P., Dokter, P., Kedokteran, F., Lampung, U., ... Lampung, U. (2018). Peran Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 pada Kanker Payudara Role of Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 in Breast Cancer. *Jurnal Agromedicine Unila*, 5(2), 644–647. Retrieved from <http://repository.lppm.unila.ac.id/12850/1/2127-2846-1-PB.pdf>
- Rastogi, P., Anderson, S. J., Bear, H. D., Geyer, C. E., Kahlenberg, M. S., Robidoux, A., ... Wolmark, N. (2008). Preoperative chemotherapy: Updates of national surgical adjuvant breast and bowel project protocols B-18 and B-27. *Journal of Clinical Oncology*, 26(5), 778–785. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0235>
- Ren, J. X., Gong, Y., Ling, H., Hu, X., & Shao, Z. M. (2019). Racial/ethnic differences in the outcomes of patients with metastatic breast cancer: contributions of demographic, socioeconomic, tumor and metastatic characteristics. *Breast Cancer Research and Treatment*, 173(1), 225–237. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4956-y>
- Richard, S., Selle, F., Lotz, J. P., Khalil, A., Gligorov, J., Soares, D. G. (2016). Pertuzumab and trastuzumab: the rationale way to synergy. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 88, 565-577. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201620150178>
- Sardanelli, F., Boetes, C., Borisch, B., Decker, T., Federico, M., Gilbert, F. J., ... Wilson, R. (2010). Magnetic resonance imaging of the breast: Recommendations from the EUSOMA working group. *European Journal of Cancer*, 46(8), 1296–1316. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.02.015>
- Segovia-Mendoza, M., González-González, M. E., Barrera, D., Díaz, L., García-Becerra, R. (2015). Efficacy and mechanism of action of the tyrosine kinase inhibitors gefitinib, lapatinib and neratinib in the treatment of HER2-positive breast cancer: preclinical and clinical evidence. *American journal of cancer research*, 5(9), 2531-2561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26609467>
- Sirhan, Z., Thyagarajan, A., & Sahu, R. P. (2022). The efficacy of tucatinib-based therapeutic approaches for HER2-positive breast cancer. *Military Medical Research*, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00401-3>
- Wong, D. J. L., Hurvitz, S.A. (2014). Recent Advances in the Development of Anti-HER2 Antibodies and Antibody-Drug Conjugates. *Annals of translational medicine*, 2(12), 1-14. <https://doi.org/10.3978%2Fj.issn.2305-5839.2014.08.13>
- Xuhong, J.-C., Qi, X.-W., Zhang, Y., & Jiang, J. (2019). Mechanism, safety and efficacy of three tyrosine kinase inhibitors lapatinib, neratinib and pyrotinib in HER2-positive breast cancer. *American Journal of Cancer Research*, 9(10), 2103–2119.
- Zakiyah, W., Putri, S., Wibowo, S., Elyyana, N., & Nur, S. A. (2022). Literature Review : Study of Molecular Mechanism Level of NSAID Class Of Drugs As COX-2 Inhibitors. 13(02), 572–580.