

Polimorfisme Gen Cyp2d6 Pada Efektivitas Gefitinib Terhadap Pasien NSCLC

Nissa Khalida Hanum

Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang

Correspondence author e-mail: 2010631210028@student.unsika.ac.id

Abstrak

Non-small cell lung cancer merupakan salah satu jenis penyakit kanker paru yang disebabkan adanya mutasi gen pada sel epitel saluran nafas, mengakibatkan proliferasi sel tidak terkendali, dapat berasal dari organ paru itu sendiri maupun yang berasal dari luar paru. Gefitinib obat lini pertama untuk mengatasi NSCLC dengan adanya mutasi gen tertentu. Gen CYP2D6 berperan dalam metabolisme gefitinib sehingga diketahui dapat mempengaruhi respon pasien terhadap obat tersebut. Gen CYP2D6 rs1135840 dikaitkan dengan ruam kulit dan diare akibat terapi gefitinib. Pasien dengan gen CYP2D6 alel *5 atau *10 berpotensi mengalami hepatotoksitas setelah diberikan obat gefitinib dan perlu dikaji lebih lanjut. Studi farmakogenomik dilakukan pada penelitian terkait agar dapat mengembangkan terapi dan ketepatan pemberian obat menyesuaikan gen pasien dengan penyakit NSCLC sehingga membantu perkembangan ilmu teknologi dan pengelolaan beberapa penyakit terkait.

Kata kunci: Farmakogenomik non-small cell lung cancer, Gefitinib, CYP2D6

Abstract

*Non-small cell lung cancer is a type of lung cancer caused by gene mutations in the epithelial cells of the respiratory tract, resulting in uncontrolled cell proliferation, from the lung itself or from outside the lung. Gefitinib is the first-line drug to treat NSCLC in the presence of certain gene mutations. The CYP2D6 gene plays a role in gefitinib metabolism so it is known to affect patient response to the drug. The CYP2D6 rs1135840 gene is slightly associated with skin rashes and diarrhea due to gefitinib therapy. Patients with the CYP2D6 allele *5 or *10 have the potential to experience hepatotoxicity after being given gefitinib and need further review. Pharmacogenomic studies are carried out for related research in order to develop therapies and the accuracy of drug administration according to the genes of patients with NSCLC disease so as to assist the development of technological science and the management of several related diseases.*

Keyword: Pharmacogenomic of non-small cell lung cancer, Gefitinib, CYP2D

PENDAHULUAN

Kanker paru-paru adalah tumor ganas yang tumbuh dan dapat berasal dari epitel bronkus [1]. Kanker ini ditandai dengan adanya pertumbuhan abnormal pada sel jaringan paru. Pertumbuhan sel tersebut akan mengakibatkan jaringan bertambah besar menjadi tumor ganas [2]. kanker paru termasuk lima besar dalam kelompok penyakit kanker dan menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia [1]. Menurut data <http://ejournal.urindo.ac.id/index.php/kesehatan>

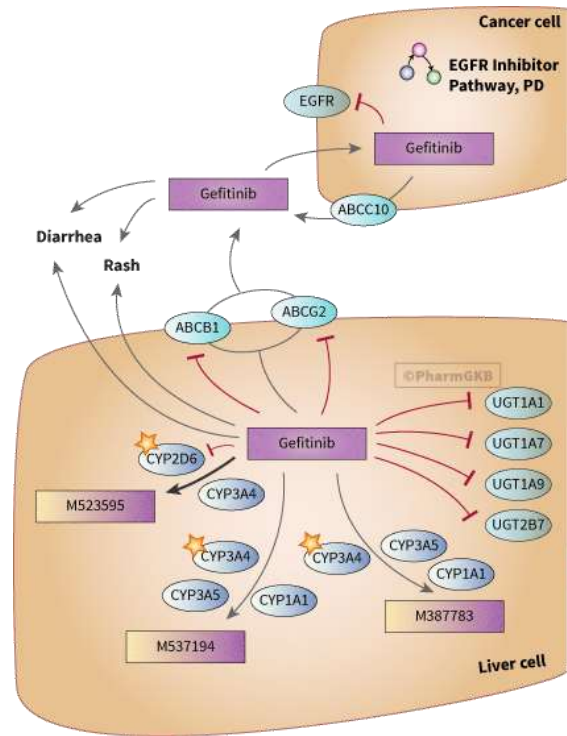
WHO tahun 2020, telah terjadi lebih dari 2,2 juta kasus baru dan diperkirakan 1.796.144 orang meninggal dunia karena kanker paru-paru (11.4%). Kanker paru-paru adalah penyebab utama kematian akibat kanker bagi pria dan wanita di seluruh dunia. Diperkirakan 127.070 kematian (67.160 pria dan 59.910 wanita) akibat penyakit ini akan terjadi di Amerika Serikat pada tahun 2023 [4]. Pada tahun 2020, kasus kanker paru-paru di Indonesia mencapai 34 ribu kasus yang terdata oleh [5].

Article History :

Submitted 18 Juli 2024, Accepted 24 Desember 2024, Published 30 Desember 2024

Terdapat dua tipe kanker paru yaitu *small cell lung cancer (SCLC)* dan *non-small cell lung cancer (NSCLC)*. NSCLC dapat diklasifikasikan menjadi 3 tipe yaitu: Adenokarsinoma; *Squamous Cell Carcinoma* dan *Large cell carcinoma*. NSCLC adalah jenis kanker paru-paru yang sering ditemukan (85% kasus) [6]. Badan Jaringan Kanker Komprehensif Nasional (NCCN) menyarankan untuk pengembangan terapi obat bagi penderita NSCLC adalah EGFR-tyrosine kinase inhibitors (TKIs). EGFR merupakan suatu gen yang mengkode *transmembrane* glikoprotein yang termasuk dalam bagian dari protein kinase *superfamily*. Dari protein kinase inilah dikembangkan terapi untuk mengatasi kanker paru, khususnya pada kasus NSCLC diberikan obat seperti gefitinib atau erlotinib (generasi pertama). Gefitinib adalah penghambat faktor pertumbuhan epidermal (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI) dalam sediaan oral untuk terapi pasien NSCLC [7].

Gefitinib dapat menghambat pensinyalan dalam sel kanker target sehingga proliferasi sel kanker dan angiogenesis tumor dapat terhambat. EGFR (HER-1/ErbB1) adalah reseptor tirosin kinase dari ErbB keluarga, yang juga termasuk Erb2 (HER2), ErbB3 (HER3), dan ErbB4 (HER4). EGFR diekspresikan secara berlebihan pada banyak keganasan epitel manusia termasuk Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Gefitinib dimetabolisme oleh enzim sitokrom P450 (CYP) di hati termasuk CYP3A4, CYP3A5, CYP1A1, dan CYP2D6 [8].



Gambar 1. Rute metabolisme obat gefitinib[14]

Dalam jalur alternatif, gefitinib dimetabolisme menjadi metabolit terbuka cincin *morpholine* oleh CYP3A4 dan CYP3A5. Di antara metabolit gefitinib, hanya ortho-desmethyl gefitinib dapat diidentifikasi dalam plasma manusia pada konsentrasi yang mirip dengan senyawa induk; konsentrasi plasma metabolit gefitinib lainnya sangat rendah atau bahkan tidak terdeteksi. Formasi dari ortho-desmethyl gefitinib tampaknya tergantung pada aktivitas CYP2D6 [9]. Oleh karena itu, polimorfisme dalam gen CYP2D6 mempengaruhi laju eliminasi gefitinib. Fenotipe CYP2D6 diklasifikasikan menjadi 4 kelompok: *metabolizer* yang buruk (PM), *metabolizer* menengah (IM), *metabolizer* ekstensif (EM), dan *metabolizer* ultrarapid (UM). Ada perbedaan antar etnis antara orang Asia dan kulit putih. Fenotipe *metabolizer* yang buruk berasal dari homozigot alel 5 lebih jarang terjadi pada orang

Asia (1%) dibandingkan pada orang kulit putih (5%-10%) [10]. Administrasi tunggal gefitinib telah dilaporkan menghasilkan konsentrasi yang sekitar dua kali lipat lebih tinggi pada *poor metabolizers* (PM) dari CYP2D6 dibandingkan dengan Extensive metabolisers (EM) [12].

Sebagai tirosin kinase inhibitor, khasiat gefitinib *in vivo* bisa secara signifikan dipengaruhi oleh variabilitas genetik ini farmakokinetik potensial atau farmakogenomik terkait enzim. ATP-binding cassette (ABC) berfungsi sebagai enzim substrat untuk beberapa senyawa dan memainkan peran utama dalam mengangkut obat melalui membran antara atau keluar dari kompartemen tubuh. Terdapat beberapa enzim protein sitokrom P450 yang terlibat dalam metabolisme gefitinib seperti CYP3A5, CYP2D6, CYP3A4, CYP1A1, CYP1A2 dan POR [8].

Beberapa studi telah menemukan dampak dari polimorfisme gen enzim dalam proses metabolisme gefitinib pada pasien NSCLC. Oleh karena itu, penelitian ini ditujukan untuk membahas studi farmakogenomik mengenai pengaruh polimorfisme gen pada efektivitas obat dalam suatu populasi individu dengan gefitinib sebagai pengobatan lini pertama untuk NCLS.

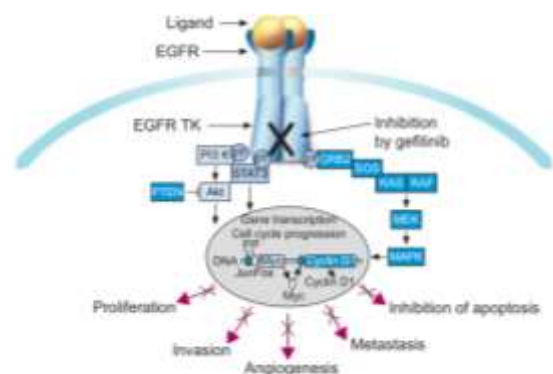
METODE

Metode penulisan review artikel ini adalah kajian naratif dengan literatur yang digunakan sebagai referensi kajian berisi

jurnal ilmiah nasional dan internasional. Sistem pencarian literatur menggunakan database utama dari *Pubmed* dan *Google Scholar*, serta platform lainnya dengan bebas akses. Adapun *keyword* yang digunakan dalam pencarian literatur yaitu "*Pharmacogenomic of NSCLC*", "*gefitinib*", dan "*CYP2D6*". Pemilihan jangka waktu tahun terbit artikel dibatasi dari tahun 2010 hingga 2023.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Semua pasien diobati dengan Gefitinib pada 250 mg/hari. Penilaian toksisitas dilakukan dengan pemeriksaan fisik dan tes laboratorium secara rutin, (penilaian hematologi dan biokimia) oleh peneliti terkait. Setiap efek samping didokumentasikan dan dinilai menurut Kriteria Terminologi Umum NCI untuk Kejadian Tidak Diharapkan [12].



Gambar 2. Mekanisme aksi gefitinib terhadap EGFR[15]

Aktivasi EGFR dengan pengikatan ligan menyebabkan dimerisasi reseptor dan autofosforilasi residu tirosin spesifik dari domain tirosin kinase (TK) intraseluler. Hal ini menyebabkan rangsangan dari jalur pensinyalan hilir, termasuk jalur phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) –Akt dan RAS-mitogen-activated protein

kinase (MAPK), yang mempromosikan proses proliferasi sel, angiogenesis, invasi/ metastasis dan penghambatan apoptosis. Gefitinib menghambat aktivitas TK dari domain EGFR TK, memblokir pensinyalan jalur penting dalam kelangsungan hidup dan proliferasi sel tumor [3].

Dalam proses metabolisme obat gefitinib dibantu oleh sitokrom P450. Gen CYP2D6 ikut berperan dalam metabolisme obat tersebut. gefitinib lebih rentan terhadap metabolisme yang dimediasi CYP yang dapat berkontribusi terhadap peningkatan obat oral gefitinib dan paparan sistemik yang lebih rendah yang dicapai relatif terhadap erlotinib meskipun keduanya termasuk dalam lini pertama pengobatan NSCLC. CYP1A dapat mewakili jalur penting dalam metabolisme hati dan ekstrahepatik dari kedua obat dan penentu variabilitas farmakokinetik dan respon obat. Profil enzim metabolisme diferensial menunjukkan bahwa mungkin ada perbedaan potensi interaksi obat jika gefitinib digabungkan pemakaiannya dengan obat lain seperti stimulan utnuk menghambat gen CYP3A4 [14].

Berdasarkan hasil pada tabel 1 diketahui gefitinib menyebabkan hepatoksisitas terhadap pasien dengan alel non fungsional atau penurunan fungsi. Namun dalam penelitian tersebut tidak dapat diverifikasi mengenai pengaruh polimorfisme yang dikendalikan gen CYP2D6 terkait hepatoksisitas akibat obat gefitinib sehingga aktivitas CYP2D6 yang terganggu tidak dapat

secara langsung memprediksi hepatoksisitas. Hasil yang ditunjukkan pada penelitian sebelumnya, sebanyak 20 pasien dengan rs1135840 mengalami ruam kulit sedang hingga parah, 11 pasien mengalami diare dan 4 pasien mengalami hepatoksisitas setelah diberi terapi dengan obat gefitinib [12].

CYP2D6 rs1135840 sedikit dikaitkan dengan ruam kulit pada model dominan dan dengan ruam parah pada model resesif. Ma et al juga menemukan korelasi polimorfisme gen lain dengan gefitinib seperti CYP3A4 rs2242480 sedikit dikaitkan dengan ruam kulit dan diare parah pada model resesif serta CYP3A5 rs776746 yang dikaitkan dengan diare berat dan toksisitas hati pada uji eksak Fisher [12].

Tabel I. Genotif CYP2D6 dan efek samping dari gefitinib 250 mg

Tinjauan	Variasi	Negara Pasien	Efek Samping
Ma et al, 2016	rs1135840	China 26	Ruam, diare, toksisitas pada hati
	rs16947	22	
	CYP2D6*2 A	13	
	CYP2D6*2	15	
Takimoto et al, 2013	Alel:	Jepang	toksisitas pada hati
	*1/10	19	
	*2/*10	5	
	*1/*5	4	
	*5/*10	1	
	*10/*10	9	

Pada penelitian Takimoto, sebanyak 38 pasien dari 55 pasien di jepang memiliki gen

CYP2D6*5/*10. Terdapat korelasi antara keberadaan CYP2D6 dengan faktor klinis terkait adanya efek samping dari obat gefitinib yang diberikan pada pasien dengan alel *5 atau 10. Terdapat perbedaan yang signifikan antara ada dan tidak adanya alel*5 atau*10 baik pada waktu rata-rata hingga timbulnya hepatotoksitas dalam frekuensi pemberian obat selama 2 bulan. Pasien dengan alel *5 atau *10 yang diberikan gefitinib menunjukkan reaksi hepatotoksitas [10]. Polimorfisme CYP2D6 alel *5 atau *10 dikaitkan dengan pembentukan O-desmethyl gefitinib dari gefitinib. Dengan analisis dari O-desmethyl metabolite dari gefitinib, efek dari polimorfisme CYP2D6 pada pembentukan O-desmetil gefitinib dapat dipastikan [11].

KESIMPULAN

NSCLC merupakan penyakit kanker yang dapat dipengaruhi oleh adanya mutasi gen pada sitokrom P450 seperti CYP2D6, CYP3A4, CYP1A1, dan CYP3A5. Hal tersebut mempengaruhi kerja obat sehingga menimbulkan beberapa efek samping terkait seperti ruam, diare dan hepatotoksitas terhadap pasien yang mengalami polimorfisme gen di sitokrom P450 terutama gen CYP2D6. Berdasarkan kajian sebelumnya, penelitian dengan pemberian obat gefitinib kepada pasien dengan gen CYP2D6 alel *5 atau *10 dianjurkan untuk beralih ke terapi obat lainnya yaitu erlotinib yang tidak dimetabolisme oleh CYP2D6 sehingga tidak menyebabkan hepatotoksitas pada pasien

dengan alel yang terganggu. Dengan adanya kajian farmakogenomik tersebut efek samping lebih lanjut dapat diatasi dengan peralihan pengobatan.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Komite Penanggulangan Kanker Nasional. Panduan Penatalaksanaan Kanker Paru. Jakarta: Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2018.
- [2] Puspa NPT. Hubungan Kadar Neurofil dengan Status Gizi, Kadar Albumin dan Total Lymfosit Count (TLC) Pasien Kanker dengan Kemoterapi [*thesis*]. Poltekkes Denpasar, 2018.
- [3] Sajinadiyasa, GK. Terapi Target Pada Kanker Paru. PKB Ilmu Penyakit Paru, 2017.
- [4] WHO in International Agency for Research on Cancer. Global Cancer Observatory of Lung Cancer 2020. (diakses 5 Juni 2023)
- [5] International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020. Indonesia - Global Cancer Observatory. (diakses 5 Mei 2024). Tersedia dari : <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-factsheets.pdf>
- [6] Rohmah MK. Studi In Silico Kompleks Ligand-Reseptor Eugenol Daun Basil (*Ocimum basilicum* L.) Dengan Reseptor HER2 Pada Non-Small Lung Cancer (NSCLC) Dengan Kontrol Gefitinib. *J Ilmiah Medicamento*. 2017; 3(2). 71-78 <https://doi.org/10.36733/medicamento.v3i2.894>

- [7] Ermawati N. Kajian Naratif: Drug Target Therapy Pada Pasien Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Dengan Mutasi EGFR Positif. *J Farmasi dan Kesehatan Indonesia*. 2023; 3(1): 14-25
- [8] Ma Y, Xin S, Lin Q, et al.. The analysis of pharmacokinetic and pharmacogenomic impact on gefitinib efficacy in advanced non-small cell lung cancer patients: results from a prospective cohort study. *Annals of Translational Medicine*. 2019;7(24), 806–806. doi:10.21037/atm.2019.12.60
- [9] Han SY, Zhao HY, Zhou N, Zhou F, Li PP. Ekstrak *Marsdenia tenacissima* menghambat metabolisme gefitinib in vitro dengan mengganggu enzim CYP3A4 dan CYP2D6 hati manusia. *J Etnofarmakol*. 2014;151:210–7
- [10] Takimoto T, Kijima T, Otani Y, et al. *Polymorphisms of CYP2D6 Gene and Gefitinib-Induced Hepatotoxicity. Clinical Lung Cancer*. 2013;14(5), 502-507. doi:10.1016/j.clcc.2013.03.003
- [11] Kobayashi H, Sato K, Niioka T, et al. *Effects of polymorphisms in CYP2D6 and ABC transporters and side effects induced by gefitinib on the pharmacokinetics of the gefitinib metabolite, O-desmethyl gefitinib. Medical Oncology*. 2016;33(6), 57–8. doi:10.1007/s12032-016-0773-5
- [12] Ma Y, Xin S, Huang M, et al. Determinants of Gefitinib toxicity in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a pharmacogenomic study of metabolic enzymes and transporters. *Pharmacogenomics J* 2017;325–330 <https://doi.org/10.1038/tpj.2016.31>.
- [13] Li J, Zhao M, He P, et al. *Differential Metabolism of Gefitinib and Erlotinib by Human Cytochrome P450 Enzymes. Clinical Cancer Research*, 2007;13(12), 3731–3737. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-0088
- [14] M. Whirl-Carrillo, E.M. McDonagh, J.M. Hebert, L. Gong, K. Sangkuhl, C.F. Thorn, R.B. Altman and T.E. Klein. "Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine" *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2012;92(4):414-7.
- [15] Armour, A. A.; Watkins, C. L. *The challenge of targeting EGFR: experience with gefitinib in nonsmall cell lung cancer. European Respiratory Review*. 2010;19(117),186–196. doi:10.1183/09059180.00005110