



Afatinib atau Gefitinib/Erlotinib untuk Pasien Adenokarsinoma Paru Stadium Lanjut dengan Mutasi Non-klasik



Prognosis pasien adenokarsinoma paru stadium lanjut dengan mutasi telah membaik dengan pemberian terapi target. Mutasi *epidermal growth factor receptor* (EGFR) dijumpai pada sekitar 17-50% kasus di ras Kaukasia dan Asia, dan diterapi dengan penghambat *tyrosine kinase*. Hampir 85-90% pasien adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR akan mengalami delesi exon 19 atau exon 21 L858R, mutasi ini dikenal dengan mutasi klasik. Selebihnya 10-15% pasien mutasi dikenal dengan mutasi non-klasik.

Efikasi penghambat *tyrosine kinase* pada pasien mutasi non-klasik bervariasi. Insersi exon 20 dikatakan mutasi resisten. Mutasi T790M *de novo* umumnya resisten terhadap penghambat *tyrosine kinase* generasi pertama, tetapi pada mutasi kompleks mutasi T790M bersama dengan mutasi klasik, terpantau beberapa efikasi klinis. Secara umum, pasien

mutasi non-klasik memiliki *objective response rate* (ORR) lebih rendah dan *progression free survival* (PFS) lebih pendek dibandingkan pasien mutasi klasik.

LUX-Lung 7 menghasilkan PFS 11 bulan versus 10,9 bulan pada pasien NSCLC stadium IIIb-IV dengan mutasi klasik yang mendapat *afatinib* dibandingkan *gefitinib* sebagai terapi lini pertama. Namun, efek *afatinib* dibandingkan *erlotinib/gefitinib* pada pasien mutasi non-klasik belum diketahui. Berdasarkan studi *in vitro*, IC90 dari *gefitinib/erlotinib* pada mutasi exon 18 (G719A, E709K, dan Del18) 11-50 kali lebih besar dibandingkan pada Del19. Namun, IC90 *afatinib* 3-7 kali lebih besar dibandingkan pada Del19. Dibandingkan *erlotinib*, 768I dan 861Q memiliki kecenderungan sensitivitas tinggi terhadap *afatinib*. Oleh karena itu, *afatinib* mungkin memiliki ORR dan PFS lebih baik pada pasien mutasi non-klasik.

Suatu analisis *post hoc* menghasilkan PFS 10,7 bulan dan ORR 77,1% pada pasien adenokarsinoma paru dengan mutasi non-klasik dengan *afatinib*. Untuk memahami lebih jelas respons terhadap penghambat *tyrosine kinase* generasi pertama dan kedua untuk mutasi EGFR non-klasik, dilakukan studi retrospektif pada pasien adenokarsinoma paru stadium lanjut dengan mutasi EGFR non-klasik. Data pasien adenokarsinoma paru yang menjalani pemeriksaan mutasi EGFR di *the China Medical University Hospital* ditinjau secara retrospektif.

Peneliti menganalisis efektivitas *afatinib* dan *gefitinib/erlotinib* pada pasien adenokarsinoma paru stadium IIIb-IV dengan mutasi non-klasik. Hasilnya yaitu:

- Terdapat 56 pasien adenokarsinoma paru stadium lanjut (IIIb-IV) dengan mutasi non-klasik dan mendapat penghambat *tyrosine kinase*.
- Efikasi penghambat *tyrosine kinase*.
- Analisis subset menunjukkan bahwa PFS *afatinib* lebih mudah dibedakan untuk mutasi non-klasik yang tidak ada kombinasi dengan mutasi klasik. Median PFS pada kelompok mutasi non-klasik dengan mutasi kompleks adalah 11 bulan vs 8,2 bulan ($p=0,19$; *afatinib vs gefitinib/erlotinib*) dan pada kelompok mutasi non-klasik saja atau dengan kombinasi mutasi non-klasik lain adalah 18,3 bulan vs 2,8 bulan ($p=0,07$; *afatinib vs gefitinib/erlotinib*).

Menurut penelitiannya, ini adalah studi pertama yang meneliti perbedaan ORR dan PFS antara penghambat *tyrosine kinase* EGFR generasi pertama dan kedua pada pasien adenokarsinoma paru stadium lanjut mutasi non-klasik. Studi ini tidak lepas dari limitasi yaitu sifatnya retrospektif dan *bias* tidak dapat disingkirkan, penelitiannya tidak menganalisis *overall survival* (OS) karena dipengaruhi oleh banyak faktor, mutasi non-klasik harus dipikirkan secara individual tetapi sampel terlalu sedikit untuk dianalisis.

Simpulan studi ini adalah *afatinib* mungkin menjadi penghambat *tyrosine kinase* EGFR pilihan pertama untuk pasien adenokarsinoma paru stadium lanjut dengan mutasi non-klasik. (HLI)

| Parameter | Afatinib | Gefitinib/erlotinib | Nilai p |
|--|----------|---------------------|---------|
| ORR (%) | 62,5 | 50 | 0,35 |
| Median PFS (bulan), pada 51 pasien mutasi non-klasik | 11 | 3,6 | 0,03 |

REFERENSI:

1. Shen YC, Tseng GC, Tu CY, Chen WC, Liao WC, Chen WC, et al. Comparing the effects of afatinib with gefitinib or erlotinib in patients with advanced-stage lung adenocarcinoma harboring non-classical epidermal growth factor receptor mutations. *Lung Cancer* 2017;110:56-62.
2. Yang JC, Sequist LV, Geater SL, Tsai CM, Mok TS, Schuler M, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: A combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):830-8.