

CASE REPORT

RESPON BAIK KOMBINASI CDK 4/6 INHIBITOR DAN AROMATASE INHIBITOR DENGAN RADIOTERAPI KONKUREN PADA KANKER PAYUDARA STADIUM LANJUT TIPE LUMINAL

Juli Jamnasi¹

¹ Departemen Onkologi Radiasi,
Fakultas Kedokteran, Universitas
Methodist Indonesia

Korespondensi:
julijamnasi@yahoo.com

ABSTRACT

Objectives : *Advanced stage Luminal type breast cancer (Hormonal receptor positive, HER-2 negative) is often encountered with various complaints that incriminate the patient, as well as limited therapeutic options that can be offered to the patient.*

Clinical Features : *We present a 45-year-old female right-sided breast cancer patient admitted to our center with severe dyspnea owing to massive right lung pleural effusion, and extensive ulcer in the right breast with pain and active bleeding. Histopathology is invasive breast cancer no special type (NOS) WHO grade 3, strong ER (+), strong PR (+), Ki67 >20% and HER-2 (-). Staging is confirmed to be T4d N2 M1, with lung and liver metastasis.*

Intervention and Outcomes : *The patient underwent thorax-drain installation to evacuate the effusion fluid. She started to take oral CDK 4/6 inhibitor Palbociclib 125 mg OD (d1-21) together with Letrozole 2.5 mg OD. As the wound healing was not satisfactory after 2 cycles, then concurrent radiotherapy was being opted to treat the right breast for 60 Gy in 30 fractions. The response after radiotherapy was remarkable as the wound was significantly healed with minimal side effects.*

Conclusion : *This case illustrates a possible synergistic effect of concurrent Radiotherapy with oral CDK 4/6 inhibitors and Aromatase inhibitors. Minimal side effects and a significant response was highlighted in this case.*

Keywords: *breast cancer, lung metastasis, liver metastasis, pulmonary pleural effusion, radiotherapy, CDK 4/6 inhibitor, palbociclib, Aromatase inhibitor, letrozole*

ABSTRAK

Objektif : Kanker Payudara tipe Luminal (Hormonal reseptor positif, HER-2 negatif) stadium lanjut sering dijumpai dengan berbagai keluhan yang memberatkan pasien, serta keterbatasan pilihan terapi yang dapat dilakukan terhadap pasien.

Presentasi Klinis : Melaporkan wanita usia 45 tahun pasien kanker payudara kanan datang dengan sesak nafas berat akibat efusi pleura masif paru kanan dan luka yang luas dia payudara kanan disertai nyeri dan perdarahan aktif. Histopatologi menunjukkan kanker payudara invasif no special type (NOS) WHO grade 3, ER (+) kuat, PR (+) kuat, Ki67 >20% dan HER-2 (-). Stadium pasien adalah T4d N2 M1 dengan metastasis paru dan hati.

Intervensi dan Hasil : Pasien menjalani perawatan dengan pemasangan thorax-drain untuk evakuasi cairan efusi. Pasien mulai konsumsi obat oral CDK 4/6-inhibitor Palbociclib 125 mg OD (hari ke-1 sampai hari ke-21) bersamaan dengan Letrozole 2,5 mg OD. Disebabkan penyembuhan luka yang kurang baik, maka Radioterapi dilakukan bersamaan pada payudara kanan sebanyak 60 Gy dalam 30 fraksi. Respon pada pasien sangat baik yakni luka menyembuh secara signifikan dengan efek samping minimal yang dapat ditoleransi pasien.

Kesimpulan : Penanganan kasus ini menunjukkan adanya kemungkinan efek sinergistik kombinasi Radioterapi dengan obat oral baru CDK 4/6 inhibitor dan Aromatase inhibitor. Efek samping minimal dan respon yang signifikan menjadi sorotan pada kasus ini.

Kata kunci : kanker payudara, metastasis paru, metastasis hati, efusi pleura paru, radioterapi, CDK 4/6 inhibitor, palbociclib, Aromatase inhibitor, letrozole

PENDAHULUAN

Hampir sepertiga dari pasien kanker payudara non metastatik yang terdeteksi di stadium apapun berpotensi mengalami metastasis jauh. Kanker Payudara tipe Luminal (Hormonal reseptor positif, HER-2 negatif) stadium lanjut merupakan salah satu tipe kanker tersering yang dijumpai dengan berbagai keluhan yang memberatkan pasien¹. Kebanyakan pasien sudah menjalani pengobatan sebelumnya dengan operasi, kemoterapi, radioterapi dan terapi hormonal, namun dalam perkembangannya dijumpai metastasis jauh di organ seperti paru, tulang, hati dan otak. Kondisi pasien yang memburuk diikuti berbagai permasalahan seperti keterbatasan sumber daya dan fasilitas berakibat langsung terhadap keterbatasan pilihan terapi yang dapat dilakukan terhadap pasien.

Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6 inhibitors) merupakan obat golongan baru terapi tertarget yang sudah melewati penelitian klinis dan diketahui memiliki efektifitas yang sangat baik terhadap kanker payudara tipe luminal, baik di lini pertama maupun pada kasus yang sudah progresif setelah pengobatan terapi hormonal sebelumnya². Terdapat tiga jenis sediaan obat golongan CDK 4/6 inhibitor yang sudah beredar di Indonesia yaitu: Palbociclib, Ribociclib dan Abemaciclib; yang dikombinasikan dengan obat terapi hormonal seperti Fulvestrant dan Letrozole. Palbociclib, yang sudah melewati studi klinis fase-2, dengan peningkatan angka kesintasan bebas progresi / progression-free survival (PFS) di 24,8 bulan berbanding 14,5 bulan ($p < 0,001$)^{3,4}.

CDK 4/6 inhibitor bekerja dengan menghambat proses proliferasi sel di fase G1-S melalui mekanisme inhibisi enzim CDK 4/6 kompleks dengan cyclin D, sehingga mengaktifkan protein Rb. Siklus proliferasi sel menjadi terhenti di fase G1 karena untuk melanjutkan fase dari G1 ke fase S, dibutuhkan aktivasi E2F dan faktor transkripsi lainnya yang kini menjadi non-aktif akibat diinhibisi oleh protein Rb³

Radioterapi bekerja dengan merusak DNA sel kanker untuk memicu kematian sel melalui mekanisme cedera radiasi (radiation-injury induced cell death) yaitu apoptosis, necrosis, autophagy, mitotic catastrophe dan senescence. Energi radiasi yang membentur akan memutuskan rantai DNA sebagai single-strand break (SSB) ataupun double-strands break (DSB). Umumnya kerusakan DNA tersebut dapat diidentifikasi dengan terdeteksinya protein γ -H2AX, sedangkan apoptosis dapat dideteksi dengan cPARP yang meningkat. CDK 4/6 inhibitor memiliki kemampuan memperpanjang masa kerja γ -H2AX, yang berakibat terhambatnya mekanisme perbaikan DNA (DNA repair). Penelitian pre-klinik menunjukkan adanya peningkatan kedua protein tersebut yang signifikan pada saat radioterapi dan CDK 4/6 inhibitor diberikan bersamaan^{2,3}

PRESENTASI KASUS

Seorang wanita usia 45 tahun, pasien kanker payudara kanan dengan keluhan sesak nafas berat yang sudah dialami sekitar 1 minggu. Pada pemeriksaan fisik dijumpai suara nafas melemah di paru kanan disertai adanya nyeri akibat luka yang luas di payudara kanan disertai perdarahan aktif.

Tekanan darah normal, temperatur tubuh normal dan tidak dijumpai komplikasi organ lain. Pasien telah terdeteksi kanker payudara sejak tahun 2019, dengan hasil histopatologi menyatakan kanker payudara invasif *no special type* (NOS) WHO grade 3, ER (+) kuat, PR (+) kuat, Ki67 >20% dan HER-2 negatif. Pasien saat itu tidak melanjutkan pengobatan medis dan beralih ke pengobatan herbal / alternatif hampir 1 tahun lamanya. Foto thorax menunjukkan adanya efusi pleura masif paru kanan disertai metastasis paru multipel di kedua paru, sedangkan USG Abdomen menunjukkan tanda-tanda metastasis hati multiple dengan ukuran terbesar 6 cm. Stadium pasien adalah T4d N2 M1 dengan metastasis paru dan hati.

Intervensi dan Hasil :

Pasien menjalani perawatan dimulai dengan perawatan luka dan hemostatis, dilanjutkan pemasangan *thorax-drain CITO* untuk evakuasi cairan efusi yang sudah menyebabkan depresi nafas. Produksi cairan pleura masif hemoragik dengan hasil patologi cairan efusi dikonfirmasi mengandung sel-sel ganas. Pada hari ke-3 perawatan, pernafasan jauh membaik, kesan hepatomegali tanpa ascites dan tidak ada kesulitan menelan. Pasien mulai konsumsi obat oral *CDK 4/6-inhibitor* dengan sediaan Palbociclib 125 mg per hari yang diberikan setiap hari selama 21 hari jeda 7 hari; bersamaan dengan Letrozole 2,5 mg per hari tanpa jeda. Perawatan luka tetap rutin dilakukan per 2 hari dengan kompres NaCl 0.9% ditutup dengan pembalut luka jaring-jaring steril yang mengandung chlorhexidine asetat 0.5% dan parafin. Pasien dipulangkan untuk menjalani rawat jalan dengan jadwal perawatan luka berkala dan pemeriksaan darah untukantisipasi efek samping obat.

Pengamatan pada minggu-minggu selanjutnya, ditemukan luka sedikit membaik, perdarahan mulai

berkurang, timbul luka bergaung kesan regresi tumor dan neutropenia sebagai efek samping obat. Pengamatan pada minggu ke-8, dijumpai penyembuhan luka yang masih kurang baik, dengan adanya perdarahan yang masih merembes disertai jaringan granulasi dan nekrotik. Melalui pembahasan multi-disiplin maka diputuskan untuk melakukan radioterapi pada payudara kanan sebanyak 60 Gy dalam 30 fraksi.

Radioterapi diberikan setiap hari Senin sampai dengan Jumat dengan teknik *3D Conformal Radiotherapy with Field-in-field*, yang mencakup keseluruhan payudara, jaringan kelenjar getah bening axilla, infra- dan supra-clavicula, dengan dosis standar per fraksi 2 Gy sampai dengan 50 Gy, kemudian dilanjutkan dosis tambahan (*booster dose*) hanya ke area tumor yang tervisualisasi atau disebut *gross tumor*, dalam hal ini mencakupi keseluruhan luka. *CDK 4/6 inhibitor* dan Letrozole tetap dilanjutkan seperti biasa. Pasien diberikan informasi menyeluruh mengenai kemungkinan respon terapi dan efek samping radioterapi bersamaan dengan obat oral.

Pada fraksi radiasi ke-25, didapatkan luka menyembuh dengan signifikan, perdarahan berhenti namun masih terdapat pus dan jaringan nekrotik, serta nyeri yang jauh berkurang. Sesak nafas sudah tidak dijumpai, kesan hepatomegali juga tidak teraba. Dermatitis radiasi minimal (grade 1) dijumpai yang dapat ditoleransi baik oleh pasien. Selesai radiasi ke-30, pasien tetap melanjutkan pengobatan dengan Palbociclib dan Letrozole seperti dosis yang dijadwalkan sejak awal. Pengamatan pada minggu ke-22, didapatkan luka menyembuh tanpa keluhan lain yang menonjol (Gbr. 1).



Gambar 2. Perbandingan luka pada saat minggu ke-8 (atas) dengan kondisi di minggu ke-22 setelah menjalani radioterapi (bawah). Tampak respon klinis yang sangat signifikan.

DISKUSI

Pemberian radioterapi bersamaan kemoterapi di berbagai kasus kanker telah menunjukkan respon dan kesintasan yang meningkat secara signifikan. Yang selalu menjadi perhatian dan pertanyaan klinisi adalah adanya potensi peningkatan toksisitas, baik dari obat kemoterapi sendiri maupun radioterapi jika diberikan secara bersamaan, terlebih pada pasien yang memiliki komorbiditas maupun komplikasi penyakit lainnya^{4,5}.

Radioterapi bersamaan dengan konsumsi CDK 4/6 inhibitor dan Letrozole walaupun masih belum diteliti secara luas, namun telah menunjukkan adanya efek sinergistik yang bermakna. Di samping itu, kekuatiran akan adanya toksitas telah menjadi sorotan utama, terbukti dari adanya laporan beberapa peneliti mancanegara tentang reaksi kulit yang menyebabkan pasien harus dirawat inap secara intensif akibat *radiation necrosis*⁵.

Belum adanya penelitian skala besar yang mengulas efektifitas terapi, baik dari pemilihan obat, dosis obat maupun radioterapi dan penanda spesifik untuk pengawasan pasien adalah isu yang wajib diperhatikan klinisi sewaktu menawarkan opsi terapi tersebut kepada pasien^{2,3,4}.

Menarik untuk ditelusuri, CDK 4/6 inhibitor pada penelitian pre-klinik menunjukkan efek radiosensitisasi pada sel tumor dari berbagai tipe.

Dari tiga sediaan CDK 4/6 inhibitor yang memiliki izin edar, Palbociclib menunjukkan efek protektif terhadap cedera organ pencernaan pada tikus percobaan yang diberikan radiasi 15 Gy ke seluruh tubuh. Belum diketahui secara pasti bagaimana mekanisme proteksi tersebut dapat dijelaskan, namun diduga berhubungan erat dengan frekwensi dan dosis radioterapi yang diberikan⁵.

Sepengetahuan tim peneliti, laporan kasus ini merupakan yang pertama kalinya dilaporkan di Indonesia, mengingat obat CK 4/6 inhibitor ini sendiri baru diluncurkan sekitar tahun 2017 dan penggunaannya sendiri masih sangat terbatas serta harga obat yang tergolong sangat mahal.

KESIMPULAN

Penanganan kasus ini menunjukkan tingkat efektifitas radioterapi bersamaan dengan CDK 4/6 inhibitor dan Letrozole, dengan keamanan yang sangat baik tanpa adanya pengurangan dosis. Hal ini menguatkan opini bahwa ada efek sinergistik kombinasi radioterapi dengan obat oral baru CDK 4/6 inhibitor dan Aromatase inhibitor. Efek samping minimal dan respon yang signifikan menjadi sorotan pada kasus ini, yang dalam hal ini mengedepankan terapi individualistik (*individualized medicine*) sesuai dengan kondisi/kebutuhan pasien dan karakter penyakitnya. Untuk lebih menguatkan kedudukan metode pengobatan

kombinasi ini menjadi lebih terstandarisasi di masa mendatang, maka penelitian prospektif dengan skala yang lebih besar tentunya sangat direkomendasikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Julijamnasi et al., Faktor Risiko Terjadinya Metastasis Jauh pada Pasien Kanker Payudara, Radioterapi & Onkkologi Indonesia vol. 7:2 (Jul 2016), hal. 55-9.
2. Bosacki C. et al; CDK 4/6 inhibitors combined with radiotherapy: A review of literature, Clinical and Translational Radiation Oncology, 26 (Jan 2021), pp 79-85.
3. Kim KN et al., Safety of cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor combined with palliative radiotherapy in patients with metastatic breast cancer, Breast, 9:60 (Oct 2021), pp 163-7.
4. Messer JA., et al., Enhanced dermatologic toxicity following concurrent treatment with palbociclib and radiation therapy : A case report, Report Practical Oncology Radiotherapy, 24 (Mar 2019), pp 276-80.
5. David S, et al., Enhanced toxicity with CK 4/6 inhibitors and palliative radiotherapy : Non-consecutive case series and review of literature, Translational Oncology, 14 (Sep 2020), 100939.