



Penghambat CDK4/6 untuk Terapi Kanker Payudara

Hastarita Lawrenti

Departemen Medical PT. Kalbe Farma Tbk. Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Terapi endokrin masih menjadi terapi utama kanker payudara reseptor estrogen positif; tetapi sampai dengan 50% pasien akan mengalami kekambuhan yang umumnya dikenal dengan resistensi didapat. Salah satu terapi untuk mengatasi resistensi tersebut adalah penghambat CDK4/6. Penghambat CDK4/6 dalam kombinasi dengan terapi endokrin tidak hanya efektif untuk pasien kanker payudara reseptor hormon positif, HER2 negatif yang progresif setelah terapi endokrin, tetapi juga untuk terapi awal berbasis endokrin.

Kata kunci: Kanker payudara, penghambat CDK4/6, terapi endokrin

ABSTRACT

Endocrine therapy is the mainstay treatment for patients with estrogen receptor positive breast cancer, however up to 50% patients will eventually experience relapse, known as acquired resistance. One of the treatment options to overcome resistance is CDK4/6 inhibitor. CDK4/6 inhibitor, in combination with endocrine therapy, is not only effective for patients with hormone receptor positive, HER2-negative breast cancer after progression with previous endocrine therapy, but also for initial endocrine-based therapy. **Hastarita Lawrenti. CDK4/6 Inhibitor for Breast Cancer Therapy**

Keywords: Breast cancer, CDK4/6 inhibitor, endocrine therapy



Cermin Dunia Kedokteran is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

PENDAHULUAN

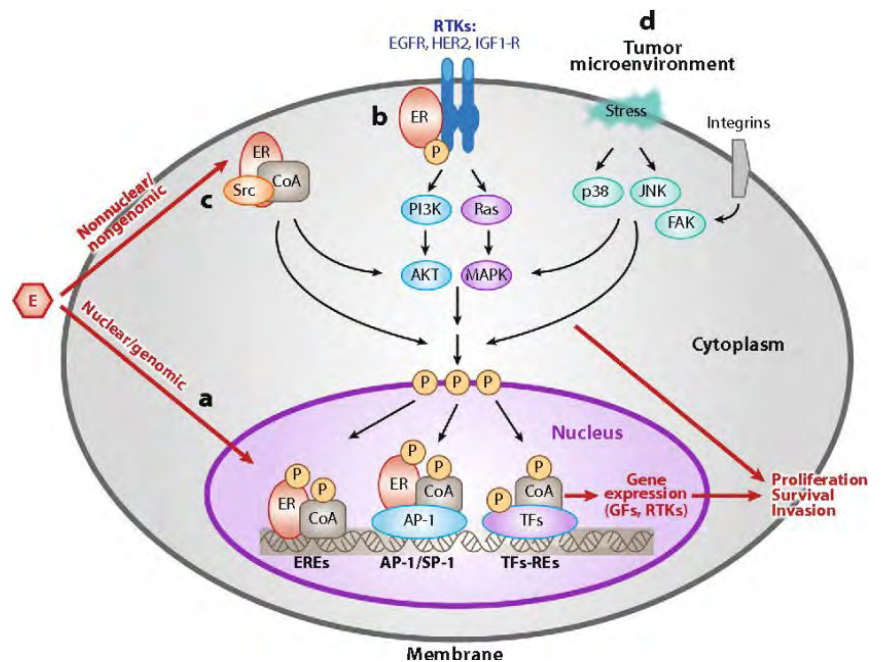
Kanker payudara termasuk kanker yang sering dijumpai pada wanita di seluruh dunia.^{1,2} Menurut data Globocan tahun 2020, kanker payudara menempati urutan pertama di Indonesia dengan lebih dari 65.000 kasus baru dan lebih dari 22.000 kematian karena kanker payudara.³ Estrogen diketahui sebagai regulator pertumbuhan dan diferensiasi jaringan payudara.⁴ Sekitar 70-75% semua kanker payudara adalah reseptor estrogen (ER) positif.^{4,5} Kanker payudara ER positif dikaitkan dengan laju proliferasi dan derajat rendah, ekspresi reseptor progesteron (PR) positif, kurangnya amplifikasi/overekspresi HER2, metastasis ke jaringan lunak dan tulang, dan kemungkinan rekurensi yang lebih rendah.⁴ Kanker payudara yang mengekspresikan ER dan/atau PR dikenal juga dengan kanker payudara reseptor hormon positif.¹

Kanker Payudara Reseptor Estrogen Positif

Pada kanker payudara tergantung hormon, estrogen berdifusi ke dalam sel kanker dan mengikat reseptor estrogen.⁶ Molekul estrogen dan reseptornya kemudian mengalami dimerisasi dan berikatan dengan

protein ko-aktivator atau ko-represor, yang selanjutnya mengikat *estrogen response element* (ERE) untuk terjadinya transkripsi.^{5,6} Jalur ini termasuk jalur genomik nuklear klasik

(yang paling sering).^{5,7} Mekanisme lainnya adalah molekul estrogen dan reseptornya tidak mengikat DNA, tetapi berinteraksi dengan faktor transkripsi lain, seperti protein



Gambar 1. Jalur reseptor estrogen⁷

Alamat Korespondensi email: hastarita@kalbe.co.id



ANALISIS



AP-1, SP1, dan *nuclear factor- κ B* (NF κ B).^{5,6} Jalur alternatif ini termasuk jalur genomik nuklear non-klasik.^{5,7} Selain itu, reseptor estrogen yang tidak mengikat estrogen juga dapat mengikat ERE untuk terjadinya transkripsi.⁶ Akibat transkripsi adalah induksi proliferasi sel kanker yang mengekspresikan reseptor estrogen.^{6,7}

Jalur lain adalah melalui non-genomik non-nuklear yang diperantarai oleh reseptor estrogen di membran sel.^{5,7} Setelah estrogen mengikat reseptor estrogen, reseptor estrogen berinteraksi dengan dan/atau mengaktifkan beberapa reseptor *tyrosine kinase* faktor pertumbuhan, seperti HER2, EGFR, IGF1R, sehingga akhirnya mengaktifkan jalur pertumbuhan sel (misalnya jalur MAPK dan AKT).^{5,7} Reseptor estrogen juga dapat memicu kaskade *signaling* yang melibatkan c-Src dan ko-aktivator lain.^{5,7} *Signaling kinase* diinduksi stres (misalnya radikal bebas, hipoksia) juga mempengaruhi fosforilasi reseptor estrogen dan ko-regulatornya.^{5,7} (Gambar 1).

Terdapat tiga golongan terapi utama untuk terapi kanker payudara ER positif, yaitu *selective estrogen receptor modulator* (SERM, misalnya *tamoxifen*), penghambat sintesis estrogen (penghambat *aromatase*, misalnya *anastrozole*, *letrozole*, dan *exemestane*), dan *selective estrogen receptor downregulator* (SERD, misalnya *fulvestrant*).^{5,8} *Tamoxifen* bersifat agonis atau antagonis reseptor estrogen tergantung jenis sel atau jaringannya, sedangkan *fulvestrant* tidak hanya menghambat reseptor estrogen, tetapi juga degradasi reseptornya, sehingga memiliki efek anti-estrogen yang komplis.⁵ Terapi-terapi di atas termasuk terapi endokrin dan telah menjadi terapi utama untuk kanker payudara ER positif sampai saat ini.⁹

Resistensi Terapi Endokrin

Walaupun sebagian besar pasien stadium dini diterapi dengan tujuan kuratif, sekitar 20-30% pasien akan mengalami kekambuhan dengan penyakit metastatik (disebut resistensi didapat).^{5,7} Penelitian lain menyebutkan bahwa 40-50% pasien kanker payudara ER positif yang diterapi dengan terapi endokrin adjuvan akhirnya akan mengalami kekambuhan.⁵ Sementara itu, pada pasien dengan diagnosis awal penyakit metastatik, hampir 50%-nya tidak berespons terhadap *tamoxifen* lini pertama (disebut resistensi *de novo*).⁵

Beberapa mekanisme terjadinya resistensi terhadap terapi endokrin tampak di Gambar 2.

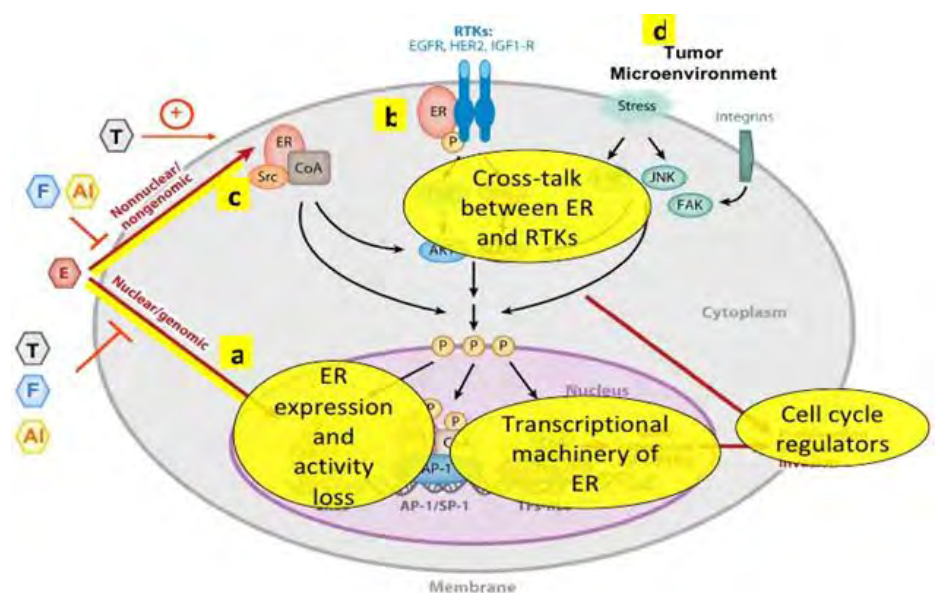
- Ekspresi ER: Adanya variasi terhadap reseptor estrogen pada tingkat gen (termasuk mutasi ESR1, gen yang mengkode ER) atau protein.^{5,8} Selain itu, hilangnya reseptor estrogen pada tumor dijumpai pada sekitar 20% pasien yang diterapi endokrin.⁵
- ER dan *transcription machinery*: Overekspresi atau peningkatan ko-aktivator reseptor estrogen, AIB1 dikaitkan dengan resistensi terhadap *tamoxifen*.⁵ Selain itu, peningkatan aktivitas faktor transkripsi seperti AP-1, SP-1, dan NF κ B dikaitkan dengan resistensi terapi endokrin.^{5,9}
- Adanya *cross-talk* dengan reseptor *tyrosine kinase* dan jalur *downstream*-nya: Reseptor estrogen dapat menyebabkan *up-regulate signaling* reseptor *tyrosine kinase* melalui aktivitas nuklear dan non-nuklear.⁵ Akibatnya adalah jalur pertumbuhan sel melalui MAPK dan PI3K/AKT diaktifkan.⁸ Secara simultan, beberapa jalur reseptor *tyrosine kinase* juga memodulasi aktivitas reseptor estrogen secara genomik dan non-genomik.⁵
- Regulator siklus sel dan apoptosis: Overekspresi regulator MYC, *cyclin E1*, dan D1 menentukan resistensi terapi endokrin dengan mengaktifkan *cyclin-dependent kinase* yang penting untuk fase G1 atau menghilangkan efek penghambatan

regulator siklus sel p21 dan p27.^{5,8} Selain itu, inaktivasi penekan tumor RB dikaitkan dengan resistensi *tamoxifen*.^{5,8}

Strategi Mengatasi Resistensi Terapi Endokrin

Beberapa cara telah digunakan untuk mengatasi resistensi terapi endokrin pada pasien kanker payudara ER positif.⁸ SERD menyebabkan destabilisasi reseptor estrogen dan berperan sebagai antagonis estrogen murni.^{7,8} *Fulvestrant* (termasuk SERD) mengikat reseptor estrogen bahkan dengan adanya mutasi ESR1, namun diperlukan dosis lebih tinggi untuk mempertahankan efikasi klinisnya.⁸ Dalam beberapa uji klinik fase III, *fulvestrant* diberikan pada pasien pasca-menopause yang telah mendapat terapi endokrin sebelumnya.⁸ Analisis retrospektif menunjukkan perbaikan PFS pada pasien dengan mutasi ESR1 yang mendapat *fulvestrant* dibandingkan penghambat *aromatase*.¹⁰

Penghambat jalur PI3K/AKT/mTOR kombinasi dengan terapi endokrin diberikan untuk mengatasi resistensi endokrin.⁸ Penghambat mTOR, *everolimus* dikombinasikan dengan *tamoxifen* pada pasien resisten terapi endokrin, atau *exemestane* pada pasien yang progresif setelah penghambat *aromatase non-steroid*.⁸ Penghambat PI3K, *buparlisib* dan *alpelisib* dikombinasikan dengan *fulvestrant* untuk pasien yang telah mendapat terapi endokrin sebelumnya.⁸



Gambar 2. Mekanisme resistensi terhadap terapi endokrin⁷



ANALISIS



Berikutnya adalah penghambat *cyclin dependent kinase 4/6* (CDK4/6) (**Gambar 3**).^{8,11}

Penghambat CDK4/6

Dalam siklus sel, transisi dari G1 ke S hanya dapat terjadi jika sel melewati *restriction point* (*R point*).¹¹ CDK4/6 memperantarai transisi dari fase G1 ke S dari siklus sel dengan cara mengikat *cyclin* tipe D dan kemudian regulasi fosforilasi Rb.^{12,13} Setelah fosforilasi Rb, Rb terpisah dari faktor transkripsi E2F, sehingga melepaskan faktor tersebut agar dapat berperan dalam replikasi DNA dan pembelahan sel.^{12,13} Studi pra-klinik menunjukkan bahwa *cyclin* D1-CDK4/6 merupakan faktor penting dalam mempertahankan potensi tumorigenik sel kanker payudara.¹⁴ Dalam kanker payudara, sering terjadi perubahan jalur *cyclin* D-CDK4/6-INK4-Rb, oleh karena itu, penghambat CDK4/6 menjadi pendekatan terapi baru pada pasien kanker payudara.^{12,13}

Penghambat CDK4/6 bekerja dengan menghambat terjadinya kompleks CDK4/6-*cyclin* D1, sehingga mencegah fosforilasi Rb yang mengakibatkan faktor transkripsi E2F tidak dilepaskan dan dengan demikian menghentikan siklus sel dari fase G1 ke fase S.^{12,15} (**Gambar 4**). Sampai saat ini, terdapat 3 penghambat CDK4/6 yang tersedia untuk kanker payudara, yaitu *palbociclib*, *ribociclib*, dan *abemaciclib*.¹²⁻¹⁵

Palbociclib

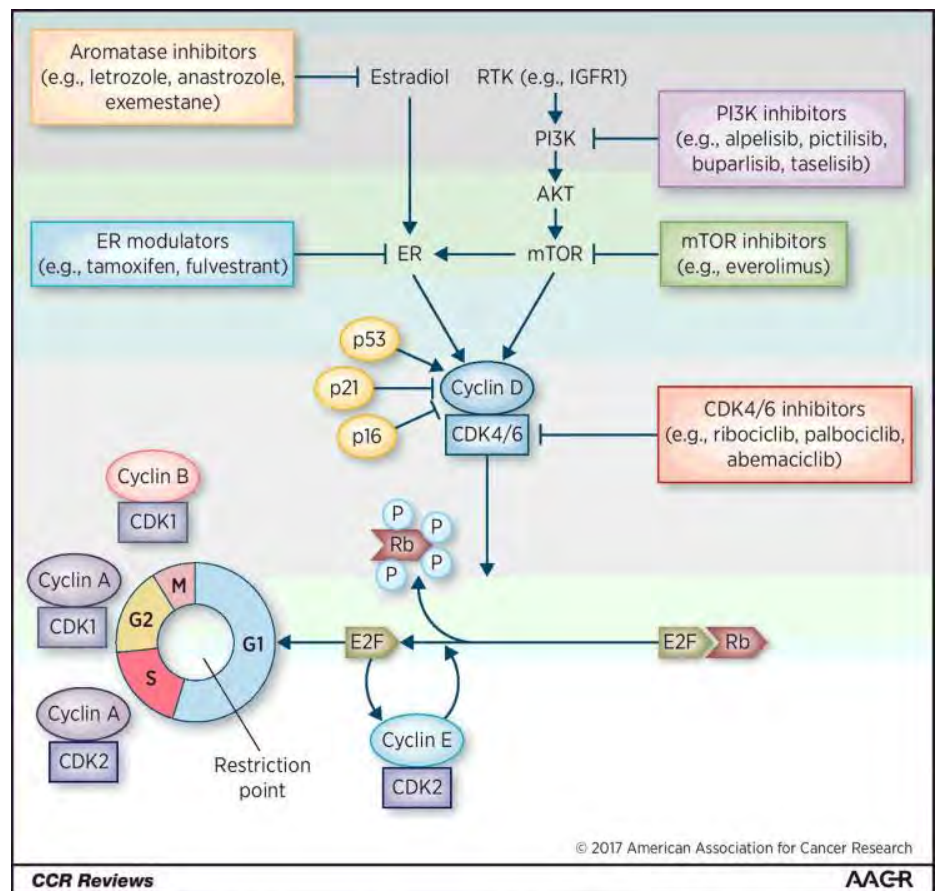
Palbociclib adalah penghambat CDK4/6 oral pertama dan sangat selektif.^{16,17} Secara *in vivo*, *palbociclib* menunjukkan aktivitas penghambatan yang spesifik terhadap CDK4/*cyclin* D1, CDK4/*cyclin* D3, dan CDK6/*cyclin* D2.¹⁶ Secara *in vitro*, *palbociclib* dapat menghambat pertumbuhan sel kanker payudara subtype luminal ER positif yang paling sensitif.¹⁶ *Palbociclib* 125 mg oral memiliki rerata bioavailabilitas absolut 46%.^{16,18} Kadar puncak dalam plasma tercapai setelah 6-12 jam pemberian dengan kadar mantap dihasilkan dalam 8 hari dengan pemberian berulang satu kali sehari.^{16,18} Ikatan dengan protein plasma adalah sekitar 85%.^{16,18} *Palbociclib* dimetabolisme di hati secara ekstensif dengan jalur utamanya adalah oksidasi (oleh CYP3A4) dan sulfonasi (oleh SULT2A1).^{16,18} Karena metabolisme oleh CYP3A4, maka pemberian bersama dengan penghambat CYP3A4 (seperti *clarithromycin*, *indinavir*, *itraconazole*) atau penginduksi

(seperti *carbamazepine*, *phenytoin*, *rifampin*, *St. John's Wort*) harus dihindari.^{16,18} Sejumlah 74,1% dosis yang diberikan diekskresikan di feses, 17,5% dosis diekskresikan di urin, terutama sebagai metabolit.^{16,18} Waktu paruh eliminasi plasma *palbociclib* adalah 29 jam.^{16,18}

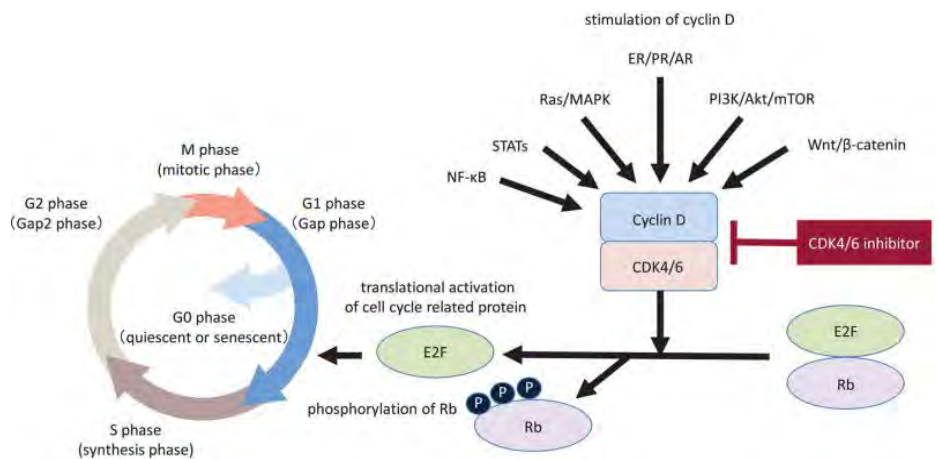
Palbociclib sudah disetujui oleh US FDA untuk terapi pasien kanker payudara stadium lanjut atau metastatik reseptor hormon positif,

HER2 negatif dalam kombinasi dengan penghambat *aromatase* sebagai terapi awal berbasis endokrin dan dalam kombinasi dengan *fulvestrant* pada pasien yang telah mendapat terapi endokrin sebelumnya.^{16,18} Dosis *palbociclib* adalah 125 mg, 1 kali sehari selama 3 minggu diikuti istirahat selama 1 minggu, diberikan bersama makanan.¹⁸

Tabel 1 menggambarkan efikasi *palbociclib*



Gambar 3. Penghambat CDK4/6 untuk mengatasi resistensi.⁸



Gambar 4. Mekanisme kerja penghambat CDK4/6.^{12,15}



ANALISIS



untuk kanker payudara reseptor hormon positif, HER2 negatif.

Secara umum, *palbociclib* dapat ditoleransi oleh pasien.¹⁶ Efek samping yang sering dijumpai ($\geq 10\%$) adalah neutropenia, infeksi, leukopenia, *fatigue*, mual, stomatitis, anemia, alopecia, diare, trombositopenia, ruam, muntah, penurunan nafsu makan, astenia, pireksia.¹⁸

Neutropenia diinduksi *palbociclib* terjadi melalui mekanisme unik, yaitu siklus sel terhenti tanpa apoptosis sel prekursor hematopoietik.²⁰ Neutropenia diatasi dengan interupsi dosis dan/atau penurunan dosis, tanpa penggunaan faktor pertumbuhan secara rutin dan pemulihan jumlah neutrofil terjadi secara cepat.^{20,21} Neutropenia terjadi lebih awal (median waktu sampai terjadinya neutropenia 16 hari), bersifat reversibel (median durasi 7 hari), dan tidak bersifat kumulatif (kejadiannya berkurang pada siklus berikutnya).²⁰

Ribociclib

Ribociclib merupakan penghambat CDK4/6 oral kedua dan sangat selektif.^{22,23} Secara *in vitro*, *ribociclib* memiliki potensi lebih besar terhadap penghambatan CDK4/*cyclin* D1 (IC₅₀ = 8 nM) dibandingkan CDK6/*cyclin* D3 (IC₅₀ = 39 nM).^{24,25} Sebaliknya, *palbociclib* terlihat tidak selektif dalam menghambat CDK4/*cyclin* D1 (IC₅₀ = 11 nM) dibandingkan CDK6/*cyclin* D2 (IC₅₀ = 15 nM).²⁴ *Ribociclib* diabsorpsi secara cepat dan mencapai kadar maksimum antara 1 sampai 5 jam setelah pemberian.^{23,26} Kadar mantap tercapai pada hari 8 setelah pemberian berulang.^{23,26} Ikatan dengan protein plasma sekitar 70%.²⁶ *Ribociclib* dimetabolisme secara ekstensif di hati terutama melalui CYP3A4.^{23,26} Waktu paruh eliminasi plasma *ribociclib* adalah 32,6 jam dan diekskresikan terutama di feses (69%) dan urin (23%), 17% dengan bentuk utuh dan 15% di feses dan urin.^{23,26} Sama halnya dengan *palbociclib*, penggunaan *ribociclib* bersama penghambat CYP3A kuat (seperti *ritonavir*) atau penginduksi CYP3A4 (seperti *rifampicin*) harus dihindari.^{23,26}

Ribociclib telah disetujui oleh US FDA untuk terapi kanker payudara stadium lanjut atau metastatik reseptor hormon positif, HER2 negatif dalam kombinasi dengan penghambat *aromatase* sebagai terapi awal

berbasis endokrin, atau dalam kombinasi dengan *fulvestrant* sebagai terapi awal berbasis endokrin atau setelah progresif dengan terapi endokrin.²⁶

Ribociclib diberikan dengan dosis 600 mg, 1 kali sehari selama 21 hari diikuti istirahat selama 7 hari yang diberikan dengan atau tanpa makanan.²⁶

Tabel 2 menggambarkan efikasi *ribociclib* pada pasien kanker payudara reseptor hormon positif, HER2 negatif.

Efek samping yang sering ($\geq 20\%$) dijumpai pada penggunaan *ribociclib* adalah neutropenia, mual, infeksi, *fatigue*, diare,

leukopenia, muntah, alopecia, sakit kepala, konstipasi, ruam, dan batuk.²⁶ Efek samping lain yang termasuk penting adalah peningkatan kadar *transaminase* dan pemanjangan interval QT.²⁰ Pemantauan fungsi hati perlu dilakukan pada awal terapi dan selama terapi.²¹ Median waktu sampai terjadinya hepatotoksitas berat (derajat ≥ 3) adalah 85 hari dan median waktu sampai terjadinya resolusi ke derajat ≤ 2 adalah 22 hari, jika digunakan dalam kombinasi dengan *letrozole* atau *fulvestrant*.²¹ Interupsi, penurunan, atau penghentian dosis dapat diperlukan jika terjadi hepatotoksitas.²¹ Selain itu, *ribociclib* dikaitkan dengan pemanjangan interval QT yang reversibel dan tergantung konsentrasi.²¹ Pemantauan interval QT harus dilakukan saat mulai terapi dan selama terapi,

Tabel 1. Rangkuman uji klinik *palbociclib*.^{14,17,19}

Uji Klinik	Terapi	ORR (%)	Median PFS (bulan)	Median OS (bulan)	Efek Samping
Terapi Awal Berbasis Endokrin					
PALOMA-1	<i>Palbociclib</i> + <i>Letrozole</i> (n= 84) <i>Letrozole</i> (n= 81)	55	20,2	37,5	Derajat 3-4: neutropenia (54% vs 1%), <i>fatigue</i> (4% vs 1%).
		39	10,2	34,5	
			p= 0,0004	p tidak bermakna	
PALOMA-2	<i>Palbociclib</i> + <i>Letrozole</i> (n= 444) Plasebo + <i>Letrozole</i> (n= 222)	55	24,8	n/a	Derajat 3-4: neutropenia (66,5% vs 1,4%), anemia (5,4% vs 1,8%), trombositopenia (1,6% vs 0%), <i>fatigue</i> (1,8% vs 0,5%)
		44	14,5		
			p < 0,001		
Terapi Berbasis Endokrin Lini Berikutnya					
PALOMA-3	<i>Palbociclib</i> + <i>Fulvestrant</i> (n= 347) Plasebo + <i>Fulvestrant</i> (n= 174)	25	9,5	34,9	Derajat 3-4: neutropenia (62% vs 0,6%), anemia (2,6% vs 1,7%), trombositopenia (2,3% vs 0%), <i>fatigue</i> (2% vs 1,2%)
		11	4,6	28	
			p < 0,0001	p= 0,09	

ORR: objective response rate; PFS: progression free survival; OS: overall survival

Tabel 2. Rangkuman uji klinik *ribociclib*.^{14,17,27}

Uji Klinik	Terapi	ORR (%)	Median PFS (bulan)	Median OS (bulan)	Efek Samping
Terapi Lini Pertama					
MONALEESA-2	<i>Ribociclib</i> + <i>Letrozole</i> Plasebo + <i>Letrozole</i> (n= 668)	53	25,3	n/a	Derajat 3-4: neutropenia (59,3% vs 0,9%), infeksi (4,2% vs 2,4%), <i>fatigue</i> (2,4% vs 0,9%), diare (1,2% vs 0,9%), anemia (1,2% vs 1,2%), peningkatan ALT (9,3% vs 1,2%), peningkatan AST (5,7% vs 1,2%)
		37	16,0		
			p < 0,001		
Terapi Lini Pertama atau Kedua					
MONALEESA-3	<i>Ribociclib</i> + <i>Fulvestrant</i> Plasebo + <i>Fulvestrant</i> (n= 726)	41	33,6	NR	Derajat 3-4: neutropenia (53,4% vs 0%), <i>fatigue</i> (1,7% vs 0,4%), diare (0,6% vs 0,8%), anemia (3,1% vs 2,1%), nyeri punggung (1,7% vs 0,8%)
		29	19,2	40	
			p < 0,001	p= 0,00455	
Terapi Lini Berikutnya					
MONALEESA-7	<i>Ribociclib</i> + <i>Tamoxifen</i> atau NSAI + <i>Goserelin</i> Plasebo + <i>Tamoxifen</i> atau NSAI + <i>Goserelin</i> (n= 672)	51	23,8	58,7	Derajat 3-4: neutropenia (63,5% vs 4,5%), toksisitas hepatobiliaris (11% vs 6,8%), pemanjangan interval QT (1,8% vs 1,2%)
		36	13,0	48	
			p < 0,0001	95% CI 0,61-0,96	

ORR: objective response rate; PFS: progression free survival; OS: overall survival



ANALISIS



dan *ribociclib* tidak boleh diberikan pada pasien yang berisiko mengalami pemanjangan interval QT.^{21,26} Elektrolit juga harus dipantau pada pasien yang mendapat *ribociclib*.^{21,26}

Abemaciclib

Abemaciclib adalah penghambat CDK4/6 oral ketiga dan selektif menghambat CDK4/*cyclin* D1 (IC50 = 2 nmol/L) dan CDK6/*cyclin* D1 (IC50 = 10 nmol/L).²⁸ Senyawa ini berperan sebagai penghambat kompetitif domain *ATP-binding* dari CDK4 dan CDK6 dan dikatakan 14 kali lebih poten terhadap CDK4 dibandingkan CDK6.²⁸ *Abemaciclib* memiliki bioavailabilitas absolut 45% dan waktu untuk mencapai kadar maksimum adalah 8 jam.^{29,30} *Abemaciclib* terutama dimetabolisme oleh CYP3A4 dengan metabolit utama *N-desethylabemaciclib* (M2).^{29,30} Sama halnya dengan *palbociclib* dan *ribociclib*, penggunaan *abemaciclib* bersama penghambat atau penginduksi CYP3A4 harus dihindari.³⁰ Waktu paruh eliminasi plasma adalah 18,3 jam. Sekitar 81% dosis diekskresikan di feses dan sekitar 3% diekskresikan di urin.^{29,30}

Abemaciclib termasuk unik dibandingkan penghambat CDK4/6 lainnya; obat ini dapat menembus sawar darah otak dengan konsentrasi obat dalam cairan serebrospinal sebanding dengan kadar di plasma.^{28,31} Dalam studi fase II pada pasien kanker payudara metastatik (otak) reseptor hormon positif, HER2 negatif *heavily pretreated* (n= 58), didapatkan bahwa respons objektif intrakranial sebesar 6% dan *intracranial clinical benefit rate* sebesar 25%.³² Median *progression free survival* (PFS) pada pasien adalah 4,4 bulan.³²

Abemaciclib telah disetujui oleh US FDA untuk beberapa indikasi, yaitu sebagai terapi adjuvan pasien kanker payudara stadium dini reseptor hormon positif, HER2 negatif, *node* positif, risiko tinggi rekurensi dan skor Ki67 ≥ 20% (kombinasi dengan *tamoxifen* atau penghambat *aromatase*), terapi awal berbasis endokrin dalam kombinasi dengan penghambat *aromatase* pada pasien kanker payudara stadium lanjut atau metastatik reseptor hormon positif, HER2 negatif, dan pada pasien yang progresif

Tabel 3. Rangkuman uji klinik *abemaciclib*.^{14,17,33}

Uji Klinik	Terapi	ORR (%)	Median PFS (bulan)	Median OS (bulan)	Efek Samping
Terapi Lini Pertama					
MONARCH-3	<i>Abemaciclib</i> + <i>Anastrozole</i> atau <i>Letrozole</i> Plasebo + <i>Anastrozole</i> atau <i>Letrozole</i> (n= 493)	59,2 43,8 p= 0,004	28,18 14,76 p= 0,000002	n/a	Derajat 3-4: neutropenia (21,1% vs 1,2%), diare (9,5% vs 1,2%), leukopenia (7,6% vs 0,6%)
Terapi Lini Kedua					
MONARCH-2	<i>Abemaciclib</i> + <i>Fulvestrant</i> Plasebo + <i>Fulvestrant</i> (n= 669)	48 21	16,4 9,3 p < 0,001	46,7 37,3 p= 0,01	Semua derajat: diare (86,4% vs 24,7%), neutropenia (46% vs 4%), mual (45,1% vs 22,9%), <i>fatigue</i> (39,9% vs 26,9%), nyeri abdomen (35,4% vs 15,7%)
Terapi Lini Kedua dan Berikutnya (Fase II)					
MONARCH-1	<i>Abemaciclib</i> (n= 132)	19,7	6	22,3	Semua derajat: diare (90,2%), <i>fatigue</i> (65,2%), mual (64,4%), penurunan nafsu makan (45,5%) (sebagian besar derajat 1-2)

ORR: *objective response rate*; PFS: *progression free survival*; OS: *overall survival*

setelah terapi endokrin dalam kombinasi dengan *fulvestrant*, serta sebagai monoterapi pada pasien kanker payudara stadium lanjut atau metastatik reseptor hormon positif, HER2 negatif yang progresif setelah terapi endokrin dan kemoterapi sebelumnya dalam *setting* metastatik.²⁹ Dibandingkan dengan *palbociclib* dan *ribociclib*, hanya *abemaciclib* yang dapat diberikan tunggal pada pasien kanker payudara.³¹

Abemaciclib diberikan dengan dosis 150 mg, 2 kali sehari jika dalam kombinasi dan 200 mg, 2 kali sehari jika sebagai monoterapi,

Tabel 3 menggambarkan efikasi *abemaciclib* pada pasien kanker payudara reseptor hormon positif, HER2 negatif.

Efek samping yang sering (≥20%) dijumpai pada terapi *abemaciclib* adalah diare, neutropenia, mual, nyeri perut, infeksi, *fatigue*, anemia, leukopenia, penurunan nafsu makan, muntah, sakit kepala, alopesia, trombositopenia.²⁹ Diare termasuk efek samping yang dijumpai lebih awal (median waktu sampai terjadinya diare adalah 6-7 hari) dan dapat diatasi dengan anti-diare diikuti interupsi atau penurunan dosis jika

diperlukan.^{20,21} Median durasi diare derajat 2-3 adalah 6-11 hari.^{20,21} Lebih dari 70% pasien dalam uji klinik MONARCH-2 yang mengalami diare tidak memerlukan penurunan dosis.^{20,21} Efek samping lain adalah kejadian tromboemboli vena yang dilaporkan pada pasien uji klinik MONARCH-2 dan -3 (*abemaciclib* vs plasebo: 5% vs 0,9% dan 5% vs 0,6%), oleh karena itu, harus dilakukan edukasi mengenai risiko dan tanda/gejala kejadian tromboemboli vena pada pengguna *abemaciclib*.²¹

Simpulan

Kekambuhan pada pasien kanker payudara yang mendapat terapi endokrin adjuvan umumnya dikenal sebagai resistensi yang didapat. Salah satu terapi untuk mengatasi resistensi tersebut adalah penghambat CDK4/6 (*palbociclib*, *ribociclib*, *abemaciclib*) dalam kombinasi dengan penghambat *aromatase* atau *fulvestrant*. *Abemaciclib* juga dapat diberikan secara tunggal pada pasien yang telah diterapi sebelumnya. Toksisitas *palbociclib* dan *ribociclib* adalah hematologi terutama neutropenia, sedangkan toksisitas diare lebih sering dikaitkan dengan *abemaciclib*. Toksisitas ini umumnya dapat diatasi dan jika perlu dilakukan interupsi/penurunan dosis

DAFTAR PUSTAKA

1. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, Gnant M, Houssami N, Poortmans P, et al. Breast cancer. Nat Rev. 2019;5:66.
2. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. Lancet 2017;389:1134-50.
3. Indonesia. Globocan 2020 [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 25]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>
4. Krauss K, Stickler E. Endocrine therapy in early breast cancer. Breast Care 2020;15:337-46.



ANALYSIS



5. Giuliano M, Schiff R, Osborne CK, Trivedi MV. Biological mechanisms and clinical implications of endocrine resistance in breast cancer. *The Breast* 2011;20:S3,S42-9.
6. Dixon JM. Endocrine resistance in breast cancer. *New Journal of Science* 2014 doi: 10.1155/2014/390618.
7. Nagaraj G, Ma C. Revisiting the estrogen receptor pathway and its role in endocrine therapy for postmenopausal women with estrogen receptor-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015 doi: 10.1007/s10549-015-3316-4.
8. Hartkopf AD, Grischke EM, Brucker SY. Endocrine-resistant breast cancer: Mechanisms and treatment. *Breast Care* 2020;15:347-54.
9. Haque MM, Desai KV. Pathways to endocrine therapy resistance in breast cancer. *Front Endocrinol.* 2019;10:573.
10. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Beaney M, et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):2961-8.
11. McAndrew NP, McCann KE. Why CDK 4/6 inhibitors are practice changing in advanced breast cancer? *Oncology & Hematology Review (US)* 2020;16(1):23-9.
12. Preusser M, De Mattos-Arruda L, Thill M, Criscitiello C, Bartsch R, Ruhstaller T, et al. CDK4/6 inhibitors in the treatment of patients with breast cancer: Summary of a multidisciplinary round-table discussion. *ESMO Open* 2019;3:e000368.
13. Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews* 2016;45:129-38.
14. Niu Y, Xu J, Sun T. Cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitors in breast cancer: Current status, resistance, and combination strategies. *Journal of Cancer* 2019;10(22):5504-17.
15. Pernas S, Tolaney SM, Winer EP, Goel S. CDK4/6 inhibition in breast cancer: Current practice and future directions. *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1-15.
16. Kim ES, Scott LJ. Palbociclib: A review in HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. *Targ Oncol.* 2017;12:373-83.
17. Ettl J. Palbociclib: First CDK4/6 inhibitor in clinical practice for the treatment of advanced HR-positive breast cancer. *Breast Care* 2016;11:174-6.
18. Palbociclib. Product Information. Available from: www.fda.gov
19. Hui R, de Boer R, Lim E, Yeo B, Lynch J. CDK4/6 inhibitor plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: The new standard of care. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2021;17(suppl. 1):3-14.
20. Shah M, Nunes MR, Stearns V. CDK4/6 inhibitors: Game changers in the management of hormone receptor-positive advanced breast cancer? *Oncology (Williston Park)* 2018;32(5):216-22.
21. Spring LM, Wander SA, Zangardi M, Bardia A. CDK 4/6 inhibitors in breast cancer: Current controversies and future directions. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(3):25.
22. Spring L, Bardia A. Cycling toward progress: Ribociclib, a CDK 4/6 inhibitor for breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2018 doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0463.
23. Burris III HA. Ribociclib for the treatment of hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. *Exp Rev Anticancer Ther* 2018;18(3):201-13.
24. Shah A, Bloomquist E, Tang S, Fu W, Bi Y, Liu Q, et al. FDA approval: Ribociclib for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2018 doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2369.
25. Barroso-Sousa R, Shapiro GI, Tolaney SM. Clinical development of the CDK4/6 inhibitors ribociclib and abemaciclib in breast cancer. *Breast Care* 2016;11:167-73.
26. Ribociclib. Product Information. Available from: www.fda.gov
27. Yardley DA. MONALEESA clinical program: A review of ribociclib use in different clinical settings. *Future Oncol.* 2019;15(23):2673-86.
28. Corona SP, Generali D. Abemaciclib: A CDK4/6 inhibitor for the treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer. *Drug Design, Development and Therapy* 2018;12:321-30.
29. Abemaciclib. Product Information. Available from: www.fda.gov
30. Kotake T, Toi M. Abemaciclib for the treatment of breast cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2018 doi: 10.1080.14656566.2018.1448787.
31. Chong QY, Kok ZH, Bui NLC, Xiang X, Wong ALA, Yong WP, et al. A unique CDK4/6 inhibitor: Current and future therapeutic strategies of abemaciclib. *Pharmacol Res.* 2020 doi: 10.1016/j.phrs.2020.104686.
32. Anders CK, Le Rhun E, Bachelot TD, Yardley DA, Awada A, Conte PF, et al. A phase II study of abemaciclib in patients (pts) with brain metastases (BM) secondary to HR+, HER2- metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol.* 2019;37(15 Suppl):1017.
33. Martin M, Garcia-Saenz JA, Manso L, Llombart A, Cassinello A, Atienza M, et al. Abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor for the treatment of metastatic breast cancer. *Future Oncol.* 2020 doi: 10.221/fo-2020-0604.