



Pemanfaatan Farmakogenomik dalam Terapi Pengobatan Penyakit Kardiovaskular

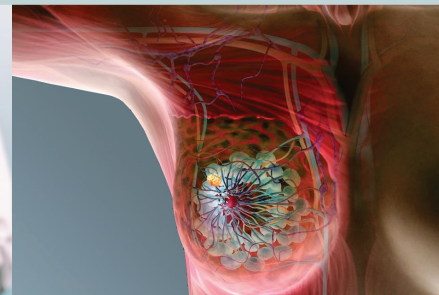
1

Pengukuran Anti Mullerian Hormone (AMH) yang Andal untuk Manajemen IVF

3

Mutasi PIK3CA pada Kanker Payudara HR+/HER2- Metastasis

5



INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 1/2022

PEMANFAATAN FARMAKOGENOMIK DALAM TERAPI PENGOBATAN PENYAKIT KARDIOVASKULAR

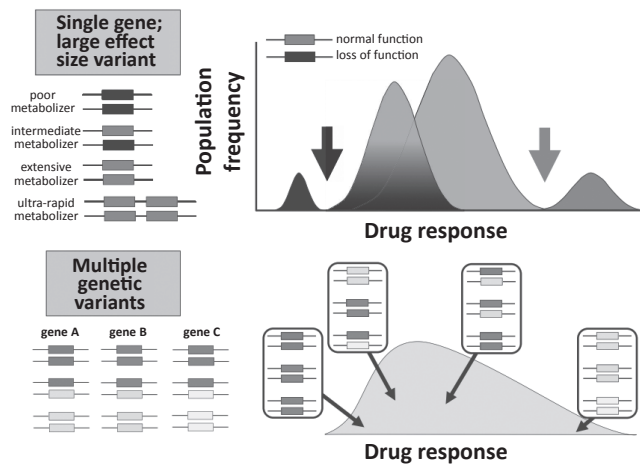
PENDAHULUAN

The American Heart Association memperkirakan bahwa biaya tahunan perawatan kardiovaskular di Amerika Serikat adalah \$316,6 miliar, termasuk \$32,8 miliar untuk obat resep. Penggunaan obat resep akan memberikan efek yang cukup bervariasi di setiap pasien seperti memberikan efikasi yang sesuai, tidak memberikan manfaat, sampai meningkatkan risiko toksisitas. *Adverse drug effect* (ADE) merupakan masalah utama dalam penggunaan obat. Gangguan ini umumnya didefinisikan sebagai gangguan yang dapat mengancam kehidupan atau menyebabkan kematian, rawat inap, perpanjangan rawat inap, kelainan kongenital, atau kecacatan yang signifikan. Umumnya penyebab ADE termasuk kesalahan dosis (oleh resep, apotek, atau konsumen), kepatuhan variabel, interaksi obat, dan faktor lingkungan lainnya seperti diet. Beberapa penelitian menyatakan bahwa terdapat sekitar 20-30% dari kontribusi genetik ke dalam risiko ADE. Oleh sebab itu, mulai berkembang terapi berbasis farmakogenomik guna mengetahui kecocokan genetik pasien dengan terapi obat yang diberikan (1,2).

VARIASI RESPON TUBUH TERHADAP OBAT

Farmakogenomik adalah suatu disiplin ilmu yang menggabungkan antara ilmu farmakologi dan genomik, dimana ilmu ini mempelajari variasi respon tubuh seseorang terhadap suatu obat berdasarkan profil genetiknya. Respon obat ditentukan oleh 2 faktor penyebab variabilitas. Faktor pertama adalah farmakokinetik yang menggambarkan hubungan konsentrasi obat yang akan menetap di dalam tubuh. Variabilitas dalam disposisi obat, ditentukan melalui proses absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi. Adanya variasi genetik yang mengubah fungsi enzim metabolisme obat umumnya sitokrom P450 enzim pengoksidasi obat (contohnya CYP2C9 untuk warfarin) atau pengangkut obat (contohnya SLCO1B1 untuk simvastatin), menyebabkan variabilitas antar individu dalam respons obat yang disebabkan variabel farmakokinetik.

Sumber variabilitas kedua adalah farmakodinamik. Istilah ini menggambarkan variabilitas dalam metabolisme obat dan fungsi obat terhadap individu yang mengonsumsi obat tersebut. Variasi pada farmakodinamik salah satunya dapat mengubah fungsi dalam gen target obat, seperti VKORC1 untuk warfarin atau gen reseptor adrenergik 1 ADRB1 untuk β -blocker. Beberapa jenis varian mempengaruhi fungsi gen dan respon obat, termasuk *nonsynonymous single-nucleotide polymorphisms* (SNPs). Adanya varian SNP pada beberapa gen yang menentukan farmakokinetik dan farmakodinamik dapat mempengaruhi efikasi bahkan tingkat toksisitas obat (Gambar 1) (1,2,3).



Gambar 1. Hasil yang kontras ketika varian dalam satu gen (atas) atau beberapa gen (bawah) mendorong variabilitas dalam respons obat (1).

FARMAKOGENOMIK DALAM PENYAKIT JANTUNG

Dalam aplikasinya banyak sekali obat yang digunakan dalam penyakit jantung menyebabkan ADE dari tingkat ringan sampai fatal. Oleh sebab itu, farmakogenomik diperlukan untuk mengetahui kecocokan obat dengan profil genetik pasien penerima terapi jantung tersebut. Kaitan obat dengan profil genetik tersebut antara lain seperti:

• Clopidogrel-CYP2C19 *genotype*

Clopidogrel adalah *prodrug* yang dimetabolisme melalui dua langkah proses menjadi bentuk aktifnya, yang bertanggung jawab untuk menghambat aktivasi trombosit dan agregasi trombosit. Namun, ada variabilitas antar pasien yang signifikan dalam respon clopidogrel. Hal ini dibuktikan dengan sebagian besar pasien menunjukkan tingginya insiden sekunder kejadian kardiovaskular. Setelah absorpsi, 85% *prodrug* diinaktivasi oleh esterase plasma, dan *prodrug* sisanya diaktifkan di hati oleh isoenzim sitokrom hati. Konversi ke metabolit aktif sebagian besar tergantung pada enzim CYP2C19. Beberapa varian dari CYP2C19 memberikan efek penurunan efikasi dari obat clopidogrel, terutama varian CYP2C19*2 yang dikaitkan dengan tingkat metabolit clopidogrel aktif yang lebih rendah, pengurangan hambatan trombosit, serta ADE yang lebih berat (3,4).

• Warfarin-CYP2C9/VKORC1/CYP4F2 *genotype*

Genotipe CYP2C9 dan VKORC1 dikenal baik sebagai kontributor variabilitas dalam dosis warfarin yang diperlukan untuk antikoagulasi yang optimal. Gen CYP2C9 mempengaruhi *clearance* S-warfarin dan kadar plasma, sementara genotipe VKORC1 mempengaruhi sensitivitas untuk warfarin. Pelabelan warfarin yang

disetujui FDA merekomendasikan dosis awal yang lebih rendah untuk individu dengan genotipe CYP2C9 atau VKORC1 yang terkait dengan penurunan *clearance* warfarin atau peningkatan sensitivitas. Pedoman *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC) merekomendasikan pemberian dosis warfarin melalui algoritma farmakogenomik ketika hasil genotipe tersedia. Beberapa penelitian menyimpulkan bahwa sekitar 55-60% variasi yang dimiliki pasien, seperti sekitar 25% varian dari VKORC1, 15% varian CYP2C9 dan sekitar 7% varian CYP2F2 menentukan respon terhadap pemberian warfarin dosis normal (3,4).

• Simvastatin-SLC01B1 *genotype*

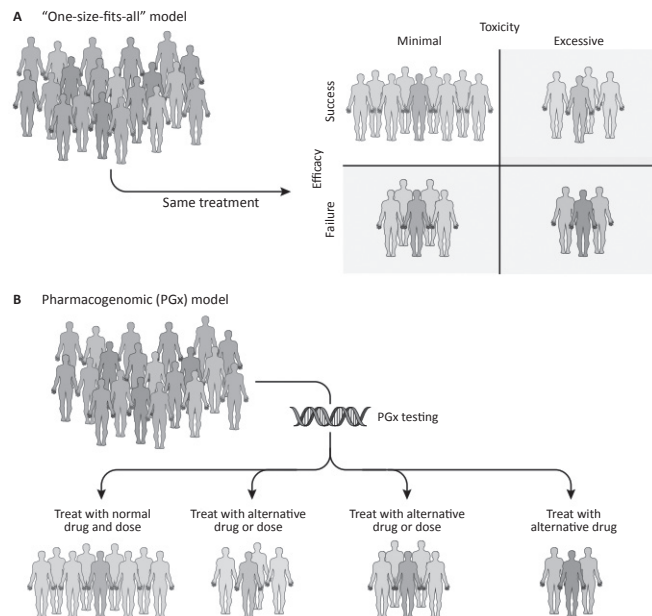
Miopati adalah efek samping yang paling umum terjadi pada terapi statin. Faktor risiko miopati mencakup penggunaan dosis statin yang terlalu tinggi, penggunaan bersamaan dengan obat yang menghambat metabolisme atau *clearance* statin, disfungsi ginjal atau hati dan genotipe SLC01B1. Gen SLC01B1 menyandi anion organik yang mengangkut polipeptida 1B1, yang mengangkut sebagian besar statin ke hati. Polimorfisme pada gen ini dikaitkan dengan miopati yang diinduksi statin. Pada pasien dengan genotipe 521CT atau CC, pedoman dari CPIC merekomendasikan untuk menggunakan dosis simvastatin yang lebih rendah (misalnya, 20 mg) atau statin alternatif (misalnya, pravastatin) dengan pertimbangan pemantauan kreatinin kinase rutin jika simvastatin digunakan (3,4).

APLIKASI KLINIS FARMAKOGENOMIK DALAM TERAPI PENYAKIT KARDIOVASKULAR

Saat ini ada dua pendekatan untuk farmakogenomik yang digunakan secara klinis: reaktif (pada tahap perawatan) dan pencegahan (hasil tes yang diperoleh untuk penggunaan masa depan). Aplikasi dari farmakogenomik dapat meningkatkan efisiensi penggunaan obat dan mengurangi risiko *trial and error* dalam pemberian obat oleh klinisi. Selain itu farmakogenomik juga dapat digunakan sebagai rekomendasi klinis di masa depan jika pasien membutuhkan pengobatan terkait obat-obat yang akan diberikan oleh klinisi (Gambar 2) (3,5).

PRODIA CARDIOPGX

Prodia CardioPGx adalah suatu pemeriksaan berbasis farmakogenomik yang berfungsi untuk mengetahui korelasi antara profil genetik individu dengan suatu obat yang dikonsumsi guna mengetahui respon yang akan didapatkan oleh individu. Prodia CardioPGx mencakup 8 jenis obat



Gambar 2. Peran farmakogenomik dalam aplikasi klinis (5).

(warfarin, clopidogrel, simvastatin, asenocoumarol, artovastatin, pravastatin, rosuvastatin, phenprocoumon) dan 6 jenis genetik (CYP2C19, CYP2C9, VKORC1, SLCO1B1, CYP2F2, APOE). Pemeriksaan CardioPGx menggunakan 3 jenis pedoman farmakogenomik internasional yaitu *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium* (CPIC), *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG), dan *Food Drugs Administration* (FDA). Pemeriksaan ini dapat dilakukan diseluruh cabang Prodia dan dikerjakan sendiri di Prodia Genomic Centre, Indonesia.

PENUTUP

Farmakogenomik adalah suatu ilmu yang cukup baru dan dapat digunakan dalam berbagai aplikasi klinis. Penggunaan farmakogenomik dapat menjadi salah satu jawaban untuk meningkatkan efektivitas dan juga efisiensi terapi. Kardiovaskular farmakogemik cukup banyak digunakan dalam terapi klinis pengobatan penyakit kardiovaskular, salah satunya dalam penggunaan obat penurun lipid seperti golongan statin dan anti platelet seperti warfarin dan clopidogrel.

Matthew Justyn

Rujukan:

1. Roden D, Van Driest S, Wells Q, Mosley J, Denny J, Peterson J. Opportunities and Challenges in Cardiovascular Pharmacogenomics. *Circ. Res.* 2018;122(9):1176-90.
2. Dávila-Fajardo C, Díaz-Villamarín X, Antúnez-Rodríguez A, Fernández-Gómez A, García-Navas P, Martínez-González L et al.

Pharmacogenetics in the Treatment of Cardiovascular Diseases and Its Current Progress Regarding Implementation in the Clinical Routine. *Genes.* 2019;10(4):261.

3. Crews K, Hicks J, Pui C, Relling M, Evans W. Pharmacogenomics and Individualized Medicine: Translating Science Into Practice. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012;467-75.
4. Magavern E, Kaski J, Turner R, Drexel H, Janmohamed A, Scourfield A et al. The role of pharmacogenomics in contemporary cardiovascular therapy: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother.* 2021;8(1):85-99.
5. Adams S, Crisamore K, Empey P. Clinical Pharmacogenomics. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(10):1561-71.

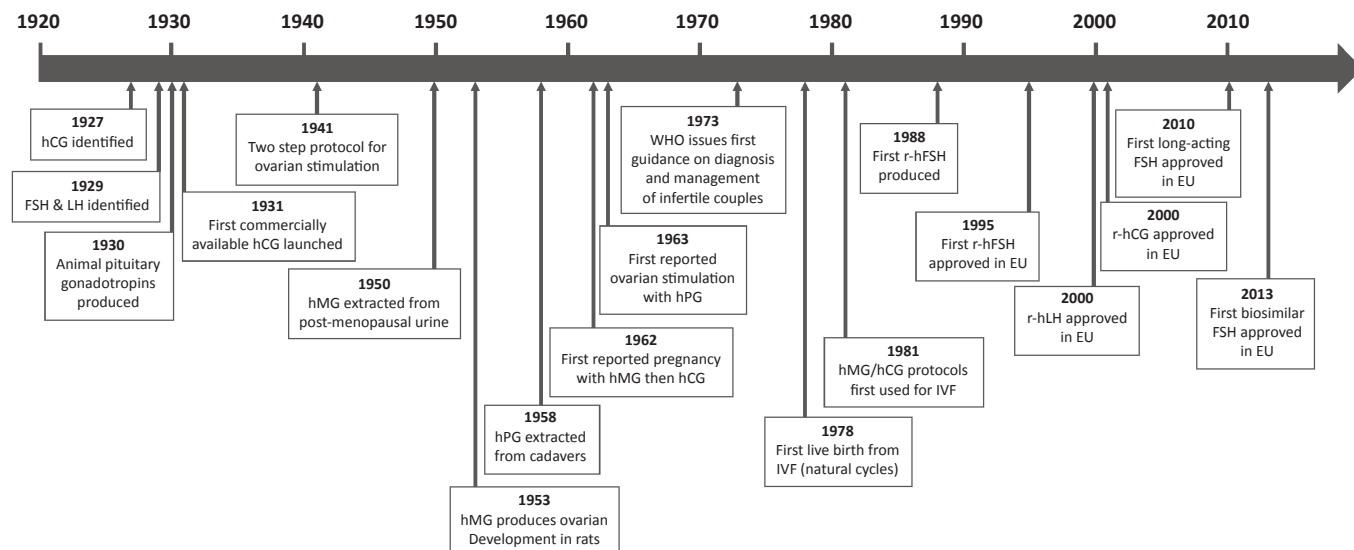
PENGUKURAN ANTI MULLERIAN HORMONE (AMH) YANG ANDAL UNTUK MANAJEMEN IVF

PENDAHULUAN

Respon ovarium yang optimal terhadap gonadotropin memberikan kesempatan untuk mendapatkan kelahiran hidup dengan risiko keamanan iatrogenik. Karena karakteristik pasien berbeda, diperlukan pertimbangan dalam pemilihan dosis gonadotropin yang paling tepat pada setiap pasien untuk mencapai respons ovarium yang memadai. Konsep dosis gonadotropin individual selama ini dilakukan oleh dokter dengan pendekatan berdasarkan pengalaman klinis. Namun, agar rekomendasi dosis ini menjadi objektif dan konsisten, parameter kuantitatif yang paling relevan seperti pengaruh paparan obat serta prediktor respon ovarium terhadap gonadotropin perlu diperhatikan. Oleh karena itu penting adanya pengukuran serum Anti Mullerian Hormone (AMH) yang dapat memandu dokter mencapai respons ovarium dengan pemberian rejimen dosis individual yang sesuai (1).

PENGEMBANGAN GONADOTROPIN UNTUK PENGGUNAAN KLINIS DALAM PENGOBATAN INFERTILITAS

Aktivitas biologis dari gonadotropin menunjukkan kegunaannya dalam pengobatan infertilitas, dimana pengamatan terhadap fungsi aktivitas biologis tersebut mengarahkan kepada pengembangan produk gonadotropin murni yang dapat membantu mengatasi masalah infertilitas tersebut. Seperti yang digambarkan pada Gambar 1, pengembangan



Gambar 1. Milestone pengembangan produk gonadotropin (2).

produk gonadotropin diawali dari ditemukannya *human chorionic gonadotropin* (hCG), yang dilanjutkan dengan adanya penemuan dua hormon yang diproduksi oleh kelenjar hipofisis, yang keduanya sama-sama merangsang gonad. Hormon-hormon tersebut digambarkan sebagai gonadotropin dan diberi nama *follicle-stimulating hormone* (FSH) dan *luteinizing hormone* (LH), sesuai dengan tindakan spesifik hormon tersebut. Berdasarkan hal tersebut maka mulai dilakukan pengembangan produk gonadotropin untuk pengobatan infertilitas (2).

FOLLITROPIN DELTA

Produk biologi rekombinan merupakan protein yang diproduksi menggunakan teknologi DNA rekombinan yang memanfaatkan proses biologis untuk menghasilkan obat dengan molekul besar yang tidak dapat diproduksi menggunakan kimia sintetik. Rekombinan gonadotropin dikembangkan untuk menghindari keterbatasan yang ada pada produk gonadotropin turunan urin, karena produk rekombinan dapat diproduksi dalam volume besar dengan kemurnian tinggi dan tanpa variabilitas dalam komposisinya. Selain itu, produk rekombinan gonadotropin, dalam hal ini rekombinan FSH (rFSH) memiliki urutan asam amino yang identik dengan FSH manusia endogen, dimana FSH endogen memiliki waktu paruh biologis yang relatif pendek (sekitar 1 hari) sehingga memerlukan pemberian setiap hari. Oleh karena itu adanya rFSH ini akan memberikan formulasi kerja yang panjang dengan waktu paruh rata-rata 70 jam (2).

Saat ini ada tiga produk rekombinan FSH (rFSH) di pasaran yaitu follitropin alfa, follitropin beta, dan follitropin delta. Follitropin alfa dan follitropin beta diproduksi di *cell line* ovarium hamster Cina (*Chinese hamster ovary* (CHO)), sedangkan follitropin delta diproduksi di *cell line* fetal

retinal manusia (PER.C6®; Crucell) yang ditujukan untuk stimulasi ovarium pada Fertilisasi In Vitro (IVF) (1-3). Follitropin delta dapat digunakan dengan aman untuk stimulasi ovarium berulang, dengan potensi imunogenisitas yang rendah dan kondisi yang aman secara berkelanjutan dalam penambahan rentang dosis yang diperluas. Follitropin delta memiliki keunggulan dengan *clearance* yang lebih cepat dibandingkan dengan follitropin yang berasal dari tikus sehingga hal ini dapat meminimalisasi potensi risiko sindrom hiperstimulasi ovarium (OHSS) (4).

Dalam penggunaan rekombinan FSH yang berasal dari *cell line* asli manusia, evaluasi respons terhadap dosis spesifik diperlukan karena adanya profil glikosilasi dengan kandungan asam sialat yang lebih tinggi daripada menggunakan rekombinan FSH yang berasal dari CHO (5). Dengan demikian algoritme dosis untuk follitropin delta mengarahkan dosis yang disesuaikan untuk setiap wanita berdasarkan tingkat serum AMH dan berat badan. Konsentrasi serum AMH digunakan sebagai prediktor pilihan cadangan ovarium dan respons ovarium terhadap gonadotropin eksogen, sementara berat badan telah diidentifikasi sebagai penentu paparan sistemik terhadap follitropin delta (4).

ANTI MULLERIAN HORMONE (AMH)

AMH memainkan peran mendasar dalam regresi duktus Mullerian pada embrio laki-laki dan apabila AMH ini tidak ada, maka duktus Mullerian akan berkembang menjadi organ reproduksi bagian dalam wanita. Pada wanita, AMH ini disekresikan oleh sel-sel granulosa dari folikel ovarium pra-antral dan folikel antral kecil yang berperan dalam mengatur rekrutmen folikel dan pertumbuhan folikel ovarium kecil serta mencegah kelelahan pada folikel *pool*. Serum AMH berkorelasi



dengan jumlah folikel primordial dalam ovarium wanita. Hal ini yang dapat digambarkan sebagai cadangan ovarium yang sebenarnya (*true ovarian reserve*), sehingga pengukuran serum AMH digunakan untuk penilaian cadangan ovarium dan prediksi respons terhadap stimulasi ovarium terkontrol (COS) dalam hubungannya dengan temuan klinis dan laboratorium lainnya. AMH adalah penanda pilihan untuk manajemen wanita yang mempertimbangkan IVF. Konsentrasi AMH yang bersirkulasi mencerminkan cadangan ovarium yang menggambarkan kapasitas penyediaan sel telur untuk pembuahan. Tingkat serum AMH telah terbukti relatif stabil selama siklus menstruasi dan dapat diukur setiap hari selama siklus (5,6).

Pengukuran serum AMH yang mampu menyajikan informasi terkait dengan penggunaan dosis individual follitropin delta telah dikembangkan, dengan kombinasi berat badan telah divalidasi untuk penentuan dosis harian individu follitropin delta dalam stimulasi ovarium terkontrol untuk pengembangan beberapa folikel pada wanita yang menjalani program teknologi reproduksi berbantu/IVF. Rejimen dosis individual berbasis AMH ini terhadap follitropin delta telah tervalidasi dalam studi klinis prospektif fase 3 ESTHER-1 (*A multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 non inferiority trial*) (7). Keunggulan dari pengujian yang mengkuantifikasi hormon AMH dalam serum manusia/lithium-plasma, yang bersamaan dengan temuan klinis dan laboratorium lainnya adalah dapat membantu menentukan cadangan ovarium. Pemeriksaan ini sangat sensitif dan akurat dengan rentang linier yang luas, berkorelasi baik dengan penilaian sonografi transvaginal untuk menghitung jumlah folikel antral (AFC), dan telah terbukti memberikan gambaran pengukuran yang baik dengan reproduksibilitas yang baik terhadap cadangan ovarium pada wanita usia reproduksi dalam studi kohort prospektif besar (6).

PENUTUP

Pada program IVF, indikasi peluang keberhasilan dapat dilihat dari respon ovarium yang optimal terhadap gonadotropin yang mampu memberikan peluang besar dan rendahnya risiko keamanan iatrogenik. Karakteristik individual yang berbeda membutuhkan pemilihan dosis gonadotropin yang paling tepat pada setiap pasien untuk mencapai respons ovarium memadai. Penentuan hal tersebut perlu didukung dengan pengukuran serum AMH untuk dapat memandu dokter mencapai respons ovarium dan minimalisasi risiko dengan memberikan rejimen dosis individual yang sesuai. Pengukuran serum AMH dengan kombinasi berat badan telah divalidasi untuk penentuan

dosis harian individu follitropin delta dalam stimulasi ovarium terkontrol untuk pengembangan beberapa folikel pada wanita yang menjalani program IVF.

Siska Darmayanti

Rujukan:

1. Qiao J, Zhang Y, Liang X, Ho T, Huang H-Y, Kim S-H, et al. A randomised controlled trial to clinically validate follitropin delta in its individualised dosing regimen for ovarian stimulation in Asian IVF/ICSI patients. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2021;36(9):2452-62.
2. Lunenfeld B, Bilger W, Longobardi S, Alam V, D'Hooghe T, Sunkara SK. The Development of Gonadotropins for Clinical Use in the Treatment of Infertility. *Front Endocrinol*. 2019;10:429.
3. Ishihara O, Klein BM, Arce J-C, Kuramoto T, Yokota Y, Mukaida T, et al. Randomized, assessor-blind, antimüllerian hormone-stratified, dose-response trial in Japanese in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection patients undergoing controlled ovarian stimulation with follitropin delta. *Fertil Steril*. 2021;115(6):1478-86.
4. Bosch E, Havelock J, Martin FS, Rasmussen BB, Klein BM, Mannaerts B, et al. Follitropin delta in repeated ovarian stimulation for IVF: a controlled, assessor-blind Phase 3 safety trial. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(2):195-205.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98(6):1407-15.
6. Deeks ED. Elecsys(®) AMH Assay: A Review in Anti-Müllerian Hormone Quantification and Assessment of Ovarian Reserve. *Mol Diagn Ther*. 2015;19(4):245-9.
7. Nyboe Andersen A, Nelson SM, Fauser BCJM, García-Velasco JA, Klein BM, Arce J-C, et al. Individualized versus conventional ovarian stimulation for in vitro fertilization: a multicenter, randomized, controlled, assessor-blinded, phase 3 noninferiority trial. *Fertil Steril*. 2017;107(2):387-96.

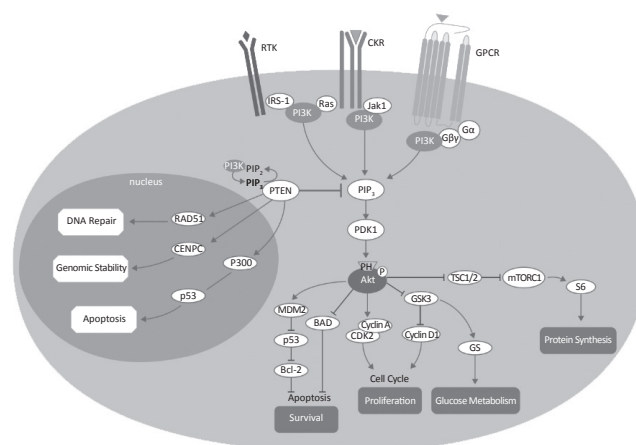
MUTASI PIK3CA PADA KANKER PAYUDARA HR+/HER2-METASTASIS

PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah kanker yang paling sering didiagnosis pada wanita dan masih menjadi penyebab utama kematian terkait kanker pada wanita di seluruh dunia meskipun dalam beberapa dekade terakhir telah mengalami kemajuan dalam hal deteksi dini dan skrining, serta metode pengobatan yang lebih baik (1). Lebih dari 70% kanker payudara diklasifikasikan sebagai kanker payudara

PIK3CA

Jalur PI3K mengatur beragam proses seluler, termasuk, sintesis protein, kelangsungan hidup sel, proliferasi, metabolisme glukosa, apoptosis, perbaikan DNA, dan stabilitas genom. Fosforilasi yang dimediasi AKT menghambat aktivitas kompleks *tuberous sclerosis complex*, juga dikenal sebagai hamartin-tuberin yang merupakan langkah penting untuk regulasi negatif mTORC1, yang aktivitasnya mengontrol proses anabolik. Regulasi negatif penting lainnya yaitu jalur dari fosforilasi AKT menuju *BCL2 associated agonists of cell death* (BAD), sementara aktivitas *mouse double minute 2 homolog* (MDM2) ditingkatkan, mendorong degradasi p53 penekan tumor, yang juga berperan dalam apoptosis sel yang dimediasi P300. Regulasi siklus sel terjadi melalui stimulasi siklin A dan D dan penghambatan *Glycogen synthase kinase* (GSK3). Peristiwa terakhir juga bertanggung jawab untuk peningkatan metabolisme glukosa. PTEN sangat terlibat dalam regulasi mekanisme ini melalui substratnya *Phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphat* (PIP3) secara khusus aktivitas PTEN dalam inti sel yang mengarah pada kontrol kelangsungan hidup sel terkait dengan peningkatan regulasi mediator kunci, seperti RAD51, CDNPC, dan P300 (Gambar 1) (4).



Gambar 1. Representasi skema dari pensinyalan PI3K/AKT/mTOR dan komponen utamanya (4).

MUTASI PIK3CA

Studi Martinez, dkk. menunjukkan bahwa mutasi PIK3CA regulasi cis ganda terkait dengan peningkatan aktivasi pensinyalan PI3K dibandingkan dengan mutan tunggal. Salah satu mekanisme biologis yang mungkin mendasari hiperaktivasi ini dapat disebabkan oleh peningkatan pengikatan membran dan disinhibisi p85 α . Faktanya tumor yang menunjukkan beberapa mutasi PIK3CA sangat sensitif terhadap inhibitor PI3K α (5).

TEKNIK BIOLOGI MOLEKULER UNTUK MENDETEKSI MUTASI PIK3CA

Mutasi PIK3CA pada kanker payudara ER+/HER2-metastasis dapat memberikan makna secara klinis karena ketersediaan terapi yang ditargetkan dengan alpelisib. Dari perspektif diagnostik, sangat penting



untuk menggunakan teknologi yang sesuai untuk mencakup semua perubahan gen yang relevan secara klinis dan pada kondisi klinis kanker payudara ER+/HER2- metastasis karena pengobatan akan memberikan efek terapi-nya pada kondisi yang sesuai tergantung jenis mutasi dan frekuensi mutasi yang terjadi (4).

Sanger Sequencing adalah baku emas untuk penilaian biomarker mutasi karena keandalan, ketersediaan, keterjangkauan reagen, dan biaya yang relatif rendah. Di luar keunggulan tersebut, penggunaan sekuensing sanger memiliki keterbatasan pada waktu yang dibutuhkan untuk melakukan analisa dan kepraktisan penggunaannya dalam kondisi klinis untuk mendeteksi beberapa mutasi secara simultan dalam sekali pemeriksaan. Fleksibilitas dan efisiensi RT-PCR, ditambah dengan efektivitas biaya, sensitivitas, dan spesifisitas, dapat memfasilitasi adopsi teknologi ini di hampir semua kondisi laboratorium patologi molekuler. Metode ini memberikan hasil dalam waktu yang sangat cepat, karena rata-rata durasi reaksinya adalah antara 30 menit sampai 2 jam. Meskipun RT-PCR memiliki beberapa keunggulan dibandingkan *Sanger Sequencing*, teknologi ini juga memiliki keterbatasan intrinsik, termasuk kemampuan *multiplexing* yang terbatas. Keterbatasan penting lainnya dari RT-PCR adalah kurangnya kit dan protokol standar untuk mendeteksi semua kemungkinan perubahan PIK3CA. Selain itu, sebagian besar kit yang tersedia secara komersial, yang disetujui FDA untuk analisis mutasi PIK3CA, tidak memberikan informasi kuantitatif tentang frekuensi alel mutan. Pada teknologi yang lebih lanjut, panel NGS memungkinkan mencakup beberapa perubahan yang berbeda secara simultan, bahkan mulai dari input DNA yang rendah, dan memberikan informasi tentang fraksi alel yang membawa mutasi. Meskipun perkiraan biaya teknologi ini relatif tinggi, dan memerlukan pusat khusus dengan personel yang sangat terlatih, dengan optimalisasi alur kerja dan volume laboratorium memungkinkan memberikan rasio biaya-manfaat yang menguntungkan (4).

Dari sisi sampel yang digunakan, sampel jaringan tetap menjadi bahan yang paling sesuai untuk diuji, sumber DNA lain seperti biopsi cair dan *circulating tumor DNA* (ctDNA) dapat digunakan untuk menganalisis perubahan gen yang relevan secara klinis. Pada kondisi bahan jaringan tidak tersedia atau tidak dapat diakses, sample dari biopsi cair atau dari darah dapat dijadikan alternatif untuk mendeteksi mutasi yang terjadi. Dalam hal ini klinisi harus sepenuhnya menyadari indikasi dan keterbatasan jenis analisis ini pada kanker payudara. Penting untuk dicatat bahwa dalam kasus hasil negatif pada analisis ctDNA, biopsi cairan kedua, atau jika memungkinkan, biopsi jaringan harus dianalisis untuk menghindari hasil negatif palsu. Meskipun sampel jaringan dari diagnosis awal merupakan sumber terpercaya untuk

pengujian PIK3CA, umumnya lebih disukai (jika layak secara klinis) untuk menjalankan tes pada biopsi situs metastasis, karena ini mungkin paling mencerminkan profil genomik penyakit yang sebenarnya (4).

PENUTUP

Diagnosis dan pengobatan kanker payudara metastatik telah mengalami perkembangan yang signifikan, namun demikian kondisi ini tetap merupakan penyakit yang tidak dapat disembuhkan. Secara keseluruhan, ~40% kasus kanker payudara metastatik reseptor hormon (HR+)/HER2- memiliki perubahan yang mempengaruhi target jalur (PI3K)/AKT/mTOR yang mengakibatkan terjadinya resistensi terapi endokrin. Terapi tertarget Inhibitor selektif PIK3CA pada kanker payudara metastatik HR+/HER2- telah menunjukkan manfaat yang signifikan dan telah disetujui penggunaannya pada kondisi ini. Untuk melakukan seleksi pasien yang optimal untuk obat ini, sangat penting untuk menggunakan teknologi pendeteksian yang paling sesuai. Perubahan PIK3CA yang relevan secara klinis dapat dideteksi dalam beberapa biospesimen (misalnya sampel jaringan, biopsi cair, ctDNA) menggunakan teknik yang berbeda dengan sekuensing sanger, *real time* PCR dan NGS.

Ardian Susanto

Rujukan:

1. Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V, Fidler-Benaoudia MM. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: a population-based study. *Lancet Glob Health*. 2020; 8:1027-37
2. Thill M, Jackisch C, Janni W, Müller V, Albert US, Bauerfeind I, et al. AGO recommendations for the diagnosis and treatment of patients with locally advanced and metastatic breast cancer: update 2019. *Breast Care*. 2019 ;14:247-55.
3. Goncalves, M., Hopkins, B. and Cantley, L.. Phosphatidylinositol 3-Kinase, Growth Disorders, and Cancer. *N Engl J Med*. 2018, 379(21) : 2052-62.
4. Fusco, N., Malapelle, U., Fassan, M., Marchiò, C., Buglioni, S., Zupo, S., et al. PIK3CA Mutations as a Molecular Target for Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Metastatic Breast Cancer. *Front. Oncol.*. 2021: 11.
5. Martínez-Sáez, O., Chic, N., Pascual, T., Adamo, B., Vidal, M., González-Farré, B., et al. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2020;1: 22.

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 1/2022

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.
Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Penanggung Jawab

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Ketua Dewan Redaksi

Gianni Yosephine, S.Si., M.Farm

Anggota Dewan Redaksi

Siska Darmayanti, S.Si., M.Farm.
Ardian Susanto, M.Farm.
Matthew Justyn, S.Si.
Bena Zaira, S.Si.

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada
Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430
Telepon: (021) 3144182 (Hunting)
Fax: (021) 3926675
e-mail: produk@prodia.co.id
website: www.prodia.co.id



Certificate Number : JKT 0403247
Certified to QMS

Januari 2022 - PR0004479