

Artikel Penelitian

Analisis Genomik dalam Identifikasi Pola Respon Terapi Kanker Payudara: Pendekatan Personalisasi dalam Pengobatan Kanker

Rizky Indah Syahfitri

Fakultas Kesehatan Masyarakat, Ilmu Kesehatan Masyarakat, Universitas Islam Negeri Sumatera Utara, Medan, Indonesia

INFORMASI ARTIKEL

Diterima Redaksi: 12 April 2024
Revisi Akhir: 30 April 2024
Diterbitkan Online: 02 Mei 2024

KATA KUNCI

Kanker payudara ; Analisis genomik; Pola respon terapi; Pendekatan personalisasi; Pengobatan kanker

KORESPONDENSI

Phone: -
E-mail: rizkyindah21syahfitri@gmail.com

A B S T R A K

Kanker payudara adalah penyakit heterogen yang mempengaruhi jutaan wanita di seluruh dunia setiap tahunnya. Meskipun kemajuan telah terjadi dalam pengobatan, respons terapi masih bervariasi secara signifikan di antara pasien. Analisis genomik telah menjadi fokus utama dalam mencari pola respons terapi kanker payudara. Pendekatan personalisasi dalam pengobatan kanker telah menarik perhatian karena memungkinkan penyesuaian terapi berdasarkan karakteristik genetik unik dari setiap pasien. Dalam tinjauan ini, kami menggambarkan peran analisis genomik dalam mengidentifikasi pola respons terapi kanker payudara dan menyoroti pentingnya pendekatan personalisasi dalam merancang strategi pengobatan yang lebih efektif. Kami juga membahas tantangan yang terkait dengan penerapan analisis genomik dalam pengobatan kanker payudara, termasuk biaya, interpretasi data, dan integrasi hasil dalam praktik klinis sehari-hari. Meskipun masih ada beberapa kendala yang perlu diatasi, potensi analisis genomik dalam meningkatkan hasil pengobatan kanker payudara secara signifikan, membuatnya menjadi bidang penelitian yang menarik dan berpotensi mengubah paradigma pengobatan kanker payudara menuju pendekatan yang lebih personal dan efektif.

PENDAHULUAN

Kanker payudara adalah salah satu penyakit yang paling umum di kalangan wanita di seluruh dunia, dengan dampak yang signifikan pada kesehatan dan kualitas hidup pasien. Meskipun kemajuan telah terjadi dalam diagnosis dan pengobatan, kanker payudara tetap menjadi tantangan besar dalam dunia medis. Salah satu alasan utama di balik kompleksitas pengobatan kanker payudara adalah heterogenitas biologis dan molekuler dari penyakit ini. Pasien dengan jenis dan tahap yang sama dari kanker payudara sering kali menunjukkan respons terapi yang berbeda, yang menandakan kebutuhan untuk pendekatan yang lebih individualistik dalam pengobatan. Analisis genomik telah muncul sebagai alat yang kuat dalam upaya untuk memahami dasar biologis dari kanker payudara dan mengidentifikasi faktor-faktor yang mempengaruhi respons terapi. Dengan memeriksa perubahan dalam struktur dan fungsi genom pasien, analisis genomik memungkinkan identifikasi biomarker spesifik yang dapat digunakan untuk memprediksi respons terhadap berbagai jenis terapi, termasuk kemoterapi, terapi hormon, dan terapi target. Dengan demikian, pendekatan personalisasi dalam pengobatan kanker payudara telah menjadi lebih mungkin, dengan fokus pada penyesuaian terapi berdasarkan karakteristik genetik unik dari setiap pasien (Manik and Rindu 2017).

Meskipun potensi besar analisis genomik dalam meningkatkan pengobatan kanker payudara, masih ada sejumlah tantangan yang perlu diatasi. Salah satunya adalah kompleksitas interpretasi data genomik, karena banyak faktor yang dapat mempengaruhi respons terapi, termasuk interaksi gen-gen dan lingkungan mikro. Selain itu, biaya analisis genomik dan integrasi hasil dalam praktik klinis sehari-hari juga merupakan faktor yang perlu diperhitungkan.

Kanker payudara merupakan keganasan peringkat teratas pada wanita dan mencakup sekitar 25% dari seluruh kanker yang terjadi pada wanita. Kecuali kanker payudara triple-negatif, angka kelangsungan hidup 5 tahun biasanya >90%.

Meskipun ada kemajuan dalam deteksi dini dan hasil yang lebih baik, diperkirakan terdapat 42.260 kematian akibat kanker payudara di AS pada tahun 2019¹. Selain operasi, kemoterapi merupakan pilihan pengobatan yang penting dan terbukti menurunkan angka kematian akibat kanker payudara secara signifikan. Sementara itu, kemoterapi dikaitkan dengan toksisitas yang signifikan; namun demikian, didasarkan pada paradigma dosis maksimum yang dapat ditoleransi (MTD). Sekitar 60% pasien kanker payudara menerima kemoterapi, dan keputusan untuk mengobati didasarkan pada gambaran klinis dan histologis meskipun demikian, pasien mungkin tidak memperoleh manfaat yang cukup setelah diberikan kemoterapi toksik. Oleh karena itu, mengidentifikasi pasien yang akan mendapat manfaat dari kemoterapi yang diberikan adalah tugas yang harus dilakukan dan penelitian terbaru menyiratkan bahwa skrining genetik dapat menjadi alat yang menjanjikan untuk memungkinkan rejimen kemoterapi yang dipersonalisasi untuk pasien (Siagian, Siboro, and Julyanti 2022).

Dalam tinjauan ini, kami akan mengeksplorasi peran analisis genomik dalam identifikasi pola respons terapi kanker payudara dan pentingnya pendekatan personalisasi dalam pengobatan kanker. Kami juga akan membahas tantangan yang terkait dengan penerapan analisis genomik dalam pengobatan kanker payudara dan menguraikan upaya-upaya yang sedang dilakukan untuk mengatasi kendala tersebut. Dengan demikian, tinjauan ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih baik tentang potensi dan tantangan dalam menerapkan analisis genomik dalam pengobatan kanker payudara, serta mendorong pengembangan strategi pengobatan yang lebih efektif dan personal.

Untuk menilai efektivitas kemoterapi yang diberikan, apa yang disebut respon lengkap patologis (pCR) dipertimbangkan. pCR ditentukan oleh tidak adanya tanda-tanda kekambuhan kanker setelah radiasi dan/atau kemoterapi. Namun, memprediksi pCR berdasarkan skrining genetik belum pernah dilakukan dan belum ada kepastian bahwa pCR berfungsi sebagai titik akhir pengganti untuk meningkatkan kelangsungan hidup secara keseluruhan. Oleh karena itu, penelitian kami bertujuan untuk mengembangkan tanda ekspresi gen yang dapat digunakan untuk mengidentifikasi pasien dengan respons yang lebih baik terhadap kemoterapi yang diberikan. Sebagai pembuktian konsep kemoterapi yang dipandu genom, kami menggunakan gen khas sebagai prediktor untuk mengidentifikasi kanker payudara berisiko tinggi dan untuk memilih responden yang menerima kemoterapi. Kami melakukan analisis penemuan pada 835 kanker payudara ER-positif dan mengidentifikasi 10 gen yang dikaitkan dengan risiko kekambuhan kanker payudara. Kami kemudian merancang algoritma untuk menghitung ekspresi rata-rata gen-gen ini sebagai cara untuk mengukur risiko kekambuhan. Kinerja prediktif gen pengklasifikasi dievaluasi secara independen di antara pasien berisiko tinggi menggunakan kumpulan data besar termasuk 1.315 pasien kanker payudara ER-positif dan 634 pasien kanker payudara triple negatif (TNBC). Terakhir, tanda tangan gen yang diusulkan dievaluasi sensitivitasnya terhadap kemoterapi neoadjuvan dengan mempertimbangkan 1.365 kanker payudara, yang sebagian besar sensitif terhadap hormon (Dewi et al. 2022).

TINJAUAN PUSTAKA

Peran Analisis Genomik dalam Kanker Payudara

Sejumlah penelitian telah menyoroti peran analisis genomik dalam memahami keragaman biologis kanker payudara. Studi-studi ini mencakup pemetaan mutasi genetik, analisis ekspresi gen, dan identifikasi biomarker yang terkait dengan respons terapi. (Windani and Rosidin 2023)

Pendekatan Personalisasi dalam Pengobatan Kanker

Konsep pendekatan personalisasi telah menjadi fokus penelitian dalam pengobatan kanker, termasuk kanker payudara. Penelitian ini menekankan pentingnya mempertimbangkan faktor genetik dan molekuler individu pasien dalam merancang strategi terapi yang lebih efektif. (Diniyati and Jayatmi 2017)

Tantangan dalam Penerapan Analisis Genomik

Meskipun potensi besar analisis genomik, masih ada beberapa tantangan yang perlu diatasi. Ini termasuk kompleksitas interpretasi data genomik, biaya analisis, dan integrasi hasil dalam praktik klinis sehari-hari. Penelitian ini menyoroti upaya untuk mengatasi kendala-kendala ini dan mendorong penerapan analisis genomik dalam pengobatan kanker payudara. (Suryadi and Hafizurrachman 2017)

Kemajuan Terbaru dalam Pengembangan Terapi Berbasis Genomik

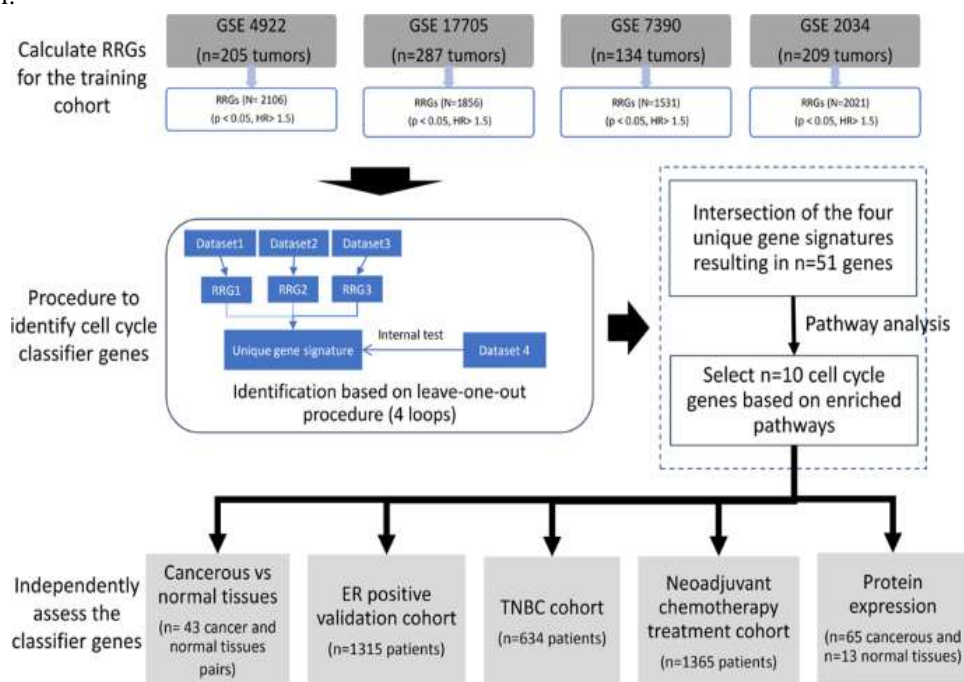
Beberapa studi telah menggambarkan kemajuan terbaru dalam pengembangan terapi berbasis genomik untuk kanker payudara. Ini mencakup pengembangan obat yang ditargetkan pada mutasi spesifik dan pemanfaatan teknologi baru seperti terapi imunologi. (Puspitasari and Rindu 2017)

Pengintegrasian Analisis Genomik dalam Praktik Klinis

Studi ini mengeksplorasi tantangan dan peluang dalam mengintegrasikan analisis genomik dalam praktik klinis sehari-hari. Hal ini meliputi pengembangan pedoman klinis, pelatihan klinisi, dan infrastruktur informasi kesehatan yang diperlukan untuk mendukung penggunaan analisis genomik dalam pengobatan kanker payudara. (Ahmad 2017)

METODOLOGI

Kelompok pelatihan ($n = 835$) terdiri dari empat set data (yaitu GSE4922, GSE17705, GSE7390, GSE2034) yang dipilih berdasarkan kriteria berikut: status reseptor ER, invasi kelenjar getah bening, data kelangsungan hidup bebas kekambuhan, minimal jumlah pasien, yaitu >100 , data microarray dihasilkan pada platform yang sama (Affymetrix, Inc., Santa Clara, CA, USA), dan hasilnya dipublikasikan dalam jurnal peer-review yang berkualitas. Semua data diambil dari NCBI Gene Expression Omnibu. Selain itu, kami mempertimbangkan kumpulan data genom GSE15852 dengan informasi tentang pasangan jaringan kanker dan normal untuk mengkonfirmasi kekuatan diskriminasi gen pengklasifikasi.



Gambar 1. Alur Kerja Penelitian

HASIL DAN PEMBAHASAN

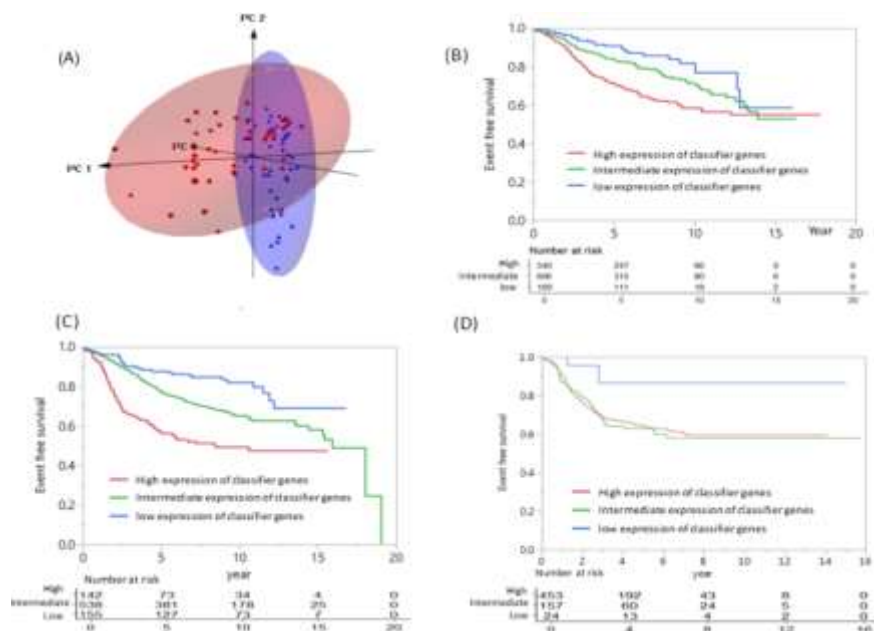
Identifikasi dan validasi gen pengklasifikasi untuk memprediksi kekambuhan penyakit

Peneliti mengumpulkan data dari 835 pasien kanker payudara ER-positif sebagai kelompok pelatihan; satu set 51 gen yang terkait dengan kekambuhan diperoleh melalui perpotongan empat daftar gen unik yang berasal dari prosedur tinggalkan satu yang digambarkan pada Gambar . Yang penting, dari gen-gen ini setidaknya 17 diatur oleh reseptor estrogen dan mencakup indeks proliferasi Ki67 (Tambahan Tabel S2). 51 gen diimpor ke database IPA untuk menghitung jalur fungsional yang diperkaya secara statistik (Tabel 2) dan selain jalur yang dimediasi estrogen, jalur regulasi siklus sel juga menonjol. Berdasarkan analisis pengayaan jalur, kami memilih 10 gen yang disorot pada Tabel 2 sebagai pengklasifikasi untuk validasi lebih lanjut. (Prawesti, Lestari, and Sari 2022)

Tabel 1. Jalur fungsional yang diperkaya terkait dengan 51 gen yang dikaitkan dengan kelangsungan hidup bebas kekambuhan ($P < 0,001$). 10 gen pengklasifikasi yang dipilih disorot dalam huruf tebal

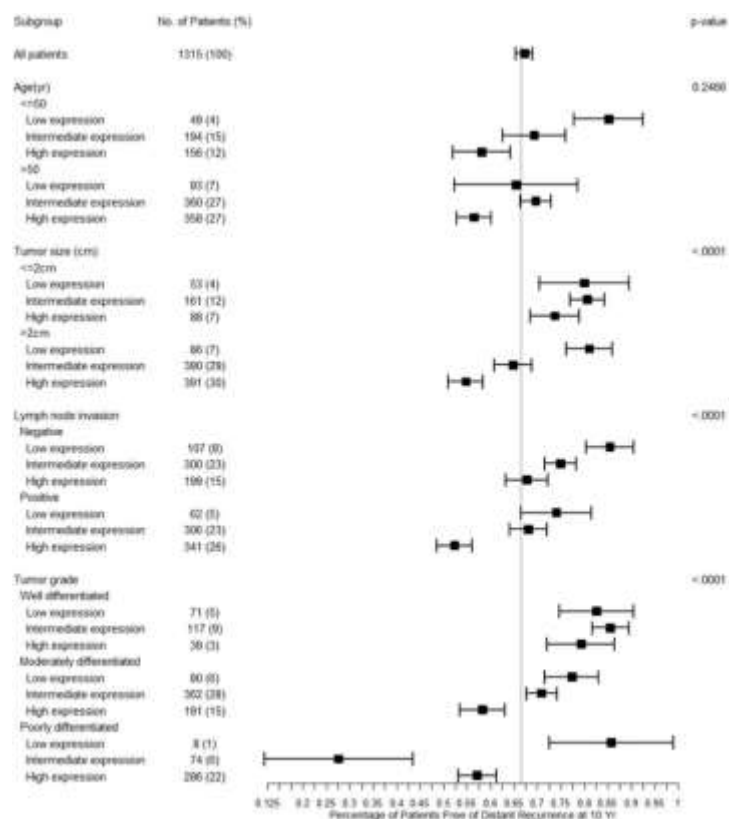
Jalur Kanonik Kecerdasan	Nilai P	Molekul
Siklus Sel: Peraturan Pos Pemeriksaan Kerusakan DNA G2/M	8.71E-08	TOP2A, AURKA, CKS2, CCNB2, CDK1
Peran Protein CHK dalam Kontrol Pos Pemeriksaan Siklus Sel	8.51E-06	SLC19A1, E2F8, E2F1 , CDK1
Peran Mitosis Kinase Mirip Polo	1.51E-05	RRC1 , CCNB2, KIF11 , CDK1
Entri fase S yang dimediasi estrogen	2.75E-05	E2F8,E2F1,CDK1
Regulasi Siklin dan Siklus Sel	3.47E-05	E2F8,E2F1,CCNB2,CDK1
Jalur Ubiquitinasi Protein	0,0004	HSPB1,UBE2S,PSMD7,UBE2C,PSMD2
Peran BRCA1 dalam Respon Kerusakan DNA	0,0008	SLC19A1,E2F8,E2F1
Pensinyalan 14–3–3σ yang disebabkan oleh kerusakan DNA	0,0009	CCNB2, CDK1

Peneliti menilai kinerja gen pengklasifikasi atas kemampuannya membedakan jaringan payudara yang bersifat kanker dan normal. Gambar 2A menyajikan plot skor 3D-PCA yang berasal dari pasangan jaringan kanker dan normal dari 43 pasien. Jelasnya, jaringan normal (titik biru) berkumpul bersama, sebagian besar berada dalam rentang kepercayaan 95% yang ditentukan oleh bola hijau. Sebaliknya, sebagian besar jaringan kanker (titik merah) tersebar di ruang PCA dan jauh dari kelompok jaringan normal. Temuan ini menunjukkan bahwa gen pengklasifikasi memiliki pola ekspresi yang berbeda antara jaringan payudara yang bersifat kanker dan normal.



Gambar 2. Hasil Plot Skor

(A) Plot skor PCA 3D dari tanda tangan gen pengklasifikasi untuk $n = 43$ pasien kanker berpasangan dan jaringan payudara normal diambil dari kumpulan data GEO GSE15852. Titik merah dan biru masing-masing mewakili kanker dan jaringan payudara normal; (B) Analisis kelangsungan hidup bebas peristiwa Kaplan – Meier untuk gen pengklasifikasi dalam kohort validasi $n = 1315$ kanker payudara ER-positif ($P < 0,001$); (C) Analisis kelangsungan hidup bebas peristiwa Kaplan-Meier untuk gen pengklasifikasi dalam kelompok pelatihan $n = 835$ kanker payudara ER-positif ($P < 0,001$); (D) Analisis Kaplan-Meier untuk kelangsungan hidup bebas kejadian di antara pasien TNBC yang dikategorikan berdasarkan gen pengklasifikasi. Terdapat 3 kejadian kekambuhan pada 24 pasien TNBC pada kelompok skor genom rendah, 54 kejadian kekambuhan pada 157 pasien TNBC pada kelompok menengah, dan 101 kejadian kekambuhan pada 453 pasien TNBC pada kelompok skor tinggi. Perbedaan kekambuhan antara kelompok ekspresi tinggi dan rendah signifikan secara statistik ($P=0,037$).



Gambar 3. Kanker payudara ER-positif

Selanjutnya, model Cox multivariat dikembangkan untuk menganalisis kontribusi gambaran histologis dari 1.315 kanker payudara ER-positif terhadap risiko kekambuhan (Tabel 3). Kelangsungan hidup bebas kekambuhan dievaluasi berdasarkan usia, ukuran tumor, status kelenjar getah bening dan tingkat histologis. Seperti yang diharapkan, ukuran tumor ($P = 0,050$), status kelenjar getah bening ($P = 0,02$), tingkat histologis ($P < 0,001$) berkorelasi signifikan dengan risiko kekambuhan kanker payudara, sedangkan usia tidak menunjukkan signifikansi ($P = 0,444$). Dalam model Cox multivariat di mana kelangsungan hidup bebas kekambuhan diperkirakan dalam kaitannya dengan gen pengklasifikasi, usia, ukuran tumor, tingkat histologis dan status kelenjar getah bening, ekspresi gen pengklasifikasi memberikan kekuatan prediksi yang signifikan yang tidak bergantung pada usia, ukuran tumor, status kelenjar getah bening, dan tingkat histologis ($P = 0,0035$).

KESIMPULAN DAN SARAN

Dalam konteks pengobatan kanker payudara, analisis genomik telah membuka pintu menuju pendekatan yang lebih personal dan efektif dalam merancang strategi terapi. Melalui pemahaman yang lebih mendalam tentang karakteristik genetik pasien, kita dapat memprediksi respons terapi dengan lebih akurat, mengurangi risiko efek samping yang tidak diinginkan, dan meningkatkan peluang kesembuhan. Penelitian ini menyoroti pentingnya pendekatan personalisasi dalam pengobatan kanker, di mana setiap pasien dianggap sebagai entitas unik dengan kebutuhan dan respons terapi yang berbeda. Namun, meskipun kemajuan signifikan telah dicapai, masih ada beberapa tantangan yang perlu diatasi untuk menerapkan analisis genomik dalam pengobatan kanker payudara secara luas. Salah satu tantangan utama adalah biaya analisis genomik dan ketersediaan infrastruktur yang diperlukan untuk menginterpretasikan dan mengintegrasikan data genomik ke dalam praktik klinis sehari-hari. Selain itu, pemahaman yang lebih mendalam tentang kompleksitas interaksi gen-gen dan faktor lingkungan dalam mempengaruhi respons terapi juga diperlukan untuk meningkatkan akurasi prediksi. Meskipun demikian, potensi besar analisis genomik dalam meningkatkan hasil pengobatan kanker payudara tidak dapat dipungkiri. Dengan terus melakukan penelitian dan pengembangan teknologi analisis genomik, serta meningkatkan kolaborasi antara ilmuwan, klinisi, dan industri farmasi, kita dapat mempercepat kemajuan dalam mengatasi kendala-kendala yang ada. Dengan demikian, upaya untuk menerapkan analisis genomik dalam praktik klinis harus terus didorong, dengan harapan dapat membawa manfaat yang signifikan bagi pasien kanker payudara di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, Mukhlisiana. 2017. "Persepsi tentang Kanker Serviks, Promosi Kesehatan, Motivasi Sehat terhadap Perilaku Pencegahan Kanker Serviks pada Bidan di Wilayah Depok." *Jurnal Ilmiah Kesehatan* 16(2):32–41. doi: 10.33221/jikes.v16i2.11.
- Dewi, Bella Ayu Shinta, Intan Rusdian Permata Sari, Dwi Agustin, and Selfi Angga Sari. 2022. "Kecemasan pada Penderita Tuberculosis." *Jurnal Kesehatan* 11(2). doi: 10.46815/jk.v11i2.108.
- Diniyati, Lena Sri, and Irma Jayatmi. 2017. "Pengaruh Empat Variabel terhadap Perilaku Pernikahan Dini Perempuan Pesisir." *Jurnal Ilmiah Kesehatan* 16(2):14–22. doi: 10.33221/jikes.v16i2.9.
- Manik, Marianita, and Rindu Rindu. 2017. "Faktor yang Berpengaruh terhadap Kenaikan Berat Badan Ibu Hamil dengan KEK pada Trimester III." *Jurnal Ilmiah Kesehatan* 16(2):23–31. doi: 10.33221/jikes.v16i2.10.
- Prawesti, Indah, Retno Lestari, and Ignasia Yunita Sari. 2022. "Sponge Art Paint sebagai Intervensi untuk Menurunkan Tingkat Kecemasan Sebelum Pemasangan Infus pada Anak Usia Prasekolah." *Jurnal Kesehatan* 11(2). doi: 10.46815/jk.v11i2.106.
- Puspitasari, Dewi, and Rindu Rindu. 2017. "Pengukuran Faktor yang Berpengaruh terhadap Keluhan Nyeri Punggung Bawah pada Bidan." *Jurnal Ilmiah Kesehatan* 16(2):4–13. doi: 10.33221/jikes.v16i2.8.
- Siagian, Ira Ocktavia, Elva N. P. Siboro, and Julyanti. 2022. "Hubungan Dukungan Keluarga dengan Kepatuhan Minum Obat pada Pasien Skizofrenia." *Jurnal Kesehatan* 11(2). doi: 10.46815/jk.v11i2.102.
- Suryadi, Bambang, and Muhammad Hafizurrachman. 2017. "Pengaruh Petugas Kesehatan, Keluarga, Lingkungan Kerja, Motivasi Terhadap Gaya Hidup Penderita Hipertensi." *Jurnal Ilmiah Kesehatan* 16(2):42–51. doi: 10.33221/jikes.v16i2.22.
- Windani, Citra, and Udin Rosidin. 2023. "Kemandirian Pasien Diabetes Melitus Tipe II dalam Pengelolaan Penyakit di Puskesmas Tarogong." 1.