

POLA MUTASI *EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR* (EGFR) PADA PENDERITA ADENOKARSINOMA PARU DI RSUP SANGLAH DENPASAR TAHUN 2013-2018

I Kadek Adi Purnama Sandhi¹, Herman Saputra², I Gusti Ayu Sri Mahendra Dewi², I Wayan Juli Sumadi²

¹Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana

²Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

e-mail: apumama370@gmail.com

ABSTRAK

Karsinoma paru merupakan jenis keganasan penyebab kematian pertama terkait kanker di dunia. Diperlukan suatu sarana diagnostik yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi untuk mendeteksi awal lesi kanker paru guna mencegah berkembangnya lesi menjadi kanker stadium lanjut. Tujuan daripada penelitian ini untuk mengetahui data pola mutasi EGFR pada penderita adenokarsinoma paru di RSUP Sanglah Denpasar 2013-2018. Penelitian ini bersifat deskriptif retrospektif dengan pendekatan *cross-sectional* menggunakan data sekunder pasien adenokarsinoma paru dengan pola mutasi EGFR yang didapat dari laporan pemeriksaan sitologi di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar tahun 2013-2018 yang kemudian dianalisis secara deskriptif. Selama penelitian ini terkumpul sebanyak 71 kasus yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sehingga didapatkan hasil gambaran diagnosis sitologi yang paling banyak adalah adenokarsinoma paru (90,1%) dengan pola mutasi exon 19 (52,1%). Adenokarsinoma paru secara umum paling banyak terjadi pada kelompok usia 61-71 tahun (26,8%), jenis kelamin perempuan (53,5%).

Kata kunci: Adenokarsinoma paru, EGFR, Mutasi

ABSTRACT

Lung carcinoma is the most common type of cancer-causing death in the world. A diagnostic tool with high sensitivity and specificity is needed to detect early lung cancer lesions to prevent the development of lesions into advanced cancer. This study aims to determine data on EGFR mutation patterns in patients with pulmonary adenocarcinoma in Sanglah General Hospital Denpasar 2013-2018. This study was a retrospective descriptive study with a cross-sectional approach using secondary data of pulmonary adenocarcinoma patients with EGFR mutation patterns obtained from the cytology examination report in the Anatomy Pathology Laboratory of Sanglah Hospital Denpasar 2013-2018 which was then analyzed descriptively. During this study as many as 71 cases were collected that met the inclusion and exclusion criteria which obtained the most cytological features were pulmonary adenocarcinoma (90.1%) with an exon 19 mutation pattern (52.1%). Pulmonary adenocarcinomas in general occur most in the age group 61-71 years (26.8%), female sex (53.5%).

Keywords: Lung adenocarcinoma, EGFR, Mutation

Korespondensi dengan:

Herman Saputra

SMF Patologi Anatomi RSUP Sanglah Denpasar

Telp. +62 813 3898 1853. E-mail: herman_saputradps@yahoo.com

PENDAHULUAN

Karsinoma paru merupakan keganasan epitel bronkus dari organ paru. Penyakit ini merupakan keganasan tersering baik pada pria maupun wanita dengan angka mortalitas tertinggi di dunia. Angka kejadian dan kematian kanker paru pada masing-masing daerah di dunia ini sangat bervariasi. Buruknya prognosis disebabkan berbagai faktor, terutama akibat perjalanan penyakit yang telah lanjut ketika diagnosis ditegakkan, yaitu stadium IIIB dan IV. Karsinoma paru dibagi menjadi dua jenis, *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) dan *Small Cell Lung Cancer* (SCLC). NSCLC terbagi menjadi subtype, yaitu adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma sel besar. Dari ketiga subtype tersebut, adenokarsinoma merupakan jenis kanker paru dengan jumlah kejadian terbanyak, yaitu 55% dari seluruh sampel NSCLC dan 38% dari seluruh kanker paru.^{1,2} Menurut Wakelee dkk³ kanker jenis ini umumnya terjadi pada wanita tanpa merokok. Studi terkini menyatakan jenis kanker ini juga banyak dijumpai pada pasien perokok⁴. Berbeda halnya dengan jenis adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa banyak diderita oleh pasien laki-laki yang memiliki riwayat merokok.⁵ Insidensi adenokarsinoma paru meningkat sesuai usia pasien menurut Lam dkk⁶, dimana peningkatan secara signifikan didapatkan setelah usia 40 tahun, yakni 87% kasus diderita usia 40 tahun keatas.

Saat ini ada beberapa pilihan pengobatan pasien adenokarsinoma paru berdasarkan stadium kanker, kondisi umum pasien, hasil pemeriksaan patologi anatomi dan radiologi serta lokasi dari kanker itu sendiri di paru-paru. Jika lesi belum bermetastasis yaitu stadium I dan II, tindakan standar yang dilakukan adalah tindakan bedah. Apabila lesi sudah bermetastasis maka penanganan yang disarankan adalah kemoterapi akan tetapi prinsip kerja kemoterapi adalah menghambat perkembangan sel dengan banyak efek samping yang merugikan pasien.⁷

Pada era molekuler ini, sebagian besar penelitian menemukan adanya hubungan antara mutasi gen *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dengan adenokarsinoma paru yaitu 15-20%. Di Asia Timur, presentase mutase gen EGFR pada kasus adenokarsinoma paru lebih tinggi yaitu 35%, terutama pada stadium III dan IV.⁷ Sedangkan di India mutasi gen EGFR diekspresikan pada 89% kasus adenokarsinoma paru.² Menurut Eberhard dkk⁸ dan Lynch dkk⁹ delapan dari Sembilan kasus mutase gen EGFR berada pada domain tirosin kinase dan 90% mutasi EGFR terjadi pada ekson 18-21 terutama mutasi pada ekson 21 dan delesi pada ekson 19. Karena besarnya presentase kejadian mutasi gen EGFR, pada domain tirosin kinase saat ini penatalaksanaan adenokarsinoma paru lebih diarahkan pada Inhibisi

Tirosin Kinase (TKI). Gefinitib merupakan tirosin kinase inhibitor yang pertama direkomendasikan oleh *Food and Drug Administration* (FDA) di Amerika Serikat dan Jepang diikuti dengan Erlotinib. Manfaat dari penggunaan TKI ini sangat signifikan karena memberikan respon pada 88,5% kejadian mutase gen EGFR¹⁰ sehingga diharapkan Indonesia bisa menerapkan terapi ini.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif metode cross-sectional dan menggunakan pendekatan retrospektif untuk mengetahui pola mutasi EGFR pada penderita adenokarsinoma paru di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2013-2018. Penelitian ini dilaksanakan selama 6 bulan (Maret 2019-September 2019) dengan variabel penelitian: pola mutase EGFR, usia, jenis kelamin dan diagnosis sitologi. Sampel dalam penelitian ini adalah data rekam pasien dengan mutasi EGFR pada adenokarsinoma paru yang teregister di RSUP Sanglah Denpasar Bali tahun 2013-2018 dengan besar sampel sama dengan populasi (*total sampling*). Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah data rekam medis pasien yang terdiagnosis mutasi EGFR pada adenokarsinoma paru di bagian rekam medik RSUP Sanglah tahun 2013-2018 sedangkan kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah data pasien mutasi EGFR pada adenokarsinoma paru yang tidak memiliki data lengkap pada hasil pemeriksaan laboratorium. Didapatkan 68 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi kemudian data dikumpulkan dan dianalisis univariat dengan menggunakan perangkat lunak SPSS versi 25 dan disajikan dalam bentuk tabel distribusi.

Penelitian ini telah mendapatkan izin dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dengan Keterangan Kelaikan Etik (*Ethical Clearance*) Nomor : 114/UN14.2.2.VII.14/LP/2019 tertanggal 24 januari 2019.

HASIL

Total pasien mengalami mutase EGFR pada pasien adenokarsinoma paru di RSUP Sanglah Denpasar yang tercatat di rekam medis sejumlah 68 pasien.

Distribusi pasien pasien mutasi EGFR pada adenokarsinoma paru di RSUP Sanglah Denpasar tahun 2013-2018 berdasarkan karakteristik usia disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Distribusi pasien mutase EGFR berdasarkan usia

Usia	f	%
21-30 tahun	1	1,5
31- 40 tahun	6	8,8
41- 50 tahun	13	19,1
51- 60 tahun	17	25,0
61- 70 tahun	19	27,9
71- 80 tahun	11	16,2
91- 100 tahun	1	1,5
Total	68	100,0

Berdasarkan Tabel 1 didapatkan 68 pasien mutasi EGFR berdasarkan usia, sebanyak 19 kasus (27,9%) terdapat pada kelompok usia 61-70 tahun merupakan frekuensi terbanyak.

Tabel 2. Distribusi pasien mutase EGFR berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	f	%
Perempuan	36	52,9
Laki-Laki	32	47,1
Total	68	100,0

Berdasarkan Tabel 2 kasus terbanyak merupakan pasien berjenis kelamin perempuan yaitu sebanyak 36 kasus (52,9%) sedangkan pasien berjenis kelamin laki-laki didapatkan sebanyak 32 kasus (47,1%).

Tabel 3. Distribusi pasien mutase EGFR berdasarkan diagnosis sitologi

Diagnosis Sitologi	f	%
<i>Adenocarcinoma</i>	64	94,1
<i>Adenosquamous carcinoma</i>	1	1,5
<i>Non-Small Cell Carcinoma</i>	3	4,4
Total	68	100,0

Pada Tabel 3 diagnosis sitologi yang paling banyak ditemukan adalah adenokarsinoma paru yaitu sebanyak 64 kasus (94,1%).

Tabel 4. Distribusi pasien mutase EGFR berdasarkan pola mutasi

Pola Mutasi	f	%
Delesi Exon 19	35	51,5
Mutasi Exon 21 L858R	22	30,9
Mutasi Exon 21 L861Q	6	8,8
Mutasi Exon 20 T790M	2	2,9
Mutasi Exon 19 dan Exon 21 L858R	2	2,9
Mutasi Exon 20 T790M, Exon 21 L858R dan Exon 21 L861Q	1	1,5
Mutasi Exon 20 T790M dan Exon 21 L858R	1	1,5
Total	68	100,0

Pada Tabel 3 gambaran pola mutase EGFR yang paling banyak ditemukan adalah delesi exon 19 yaitu sebanyak 35 kasus (51,5%).

PEMBAHASAN

Distribusi kasus mutasi EGFR pada adenokarsinoma paru di RSUP Sanglah Denpasar sepanjang tahun 2013-2018 berdasarkan karakteristik usia didapatkan kasus terbanyak berada pada kelompok usia 61-70 tahun dan paling sedikit pada kelompok usia 21-30 tahun dan 91-100 tahun. Hasil penelitian ini sejalan dengan dengan penelitian yang dilakukan oleh Rumah Sakit Kanker Dharmais pada bulan Juli 2015 sampai dengan Juni 2016 yang menyatakan bahwa kasus mutasi EGFR pada adenokarsinoma paru terbanyak ditemukan pada kelompok usia 60 tahun ke atas. Hasil penelitian juga sejalan dengan *Journal Of Clinical Oncology* yang menyatakan bahwa kasus pasien adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR terbanyak ditemukan pada kelompok usia diatas 60 tahun.⁸

Didapatkan bahwa jumlah kasus didominasi oleh pasien berjenis kelamin perempuan dengan proporsi kasus 52,9%, yang mana lebih besar dari laki-laki dengan proporsi 47,1%. Hasil penelitian juga sejalan dengan *Journal Of Clinical Oncology* yang menyatakan bahwa kasus pasien adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR terbanyak ditemukan pada jenis kelamin perempuan.

Hasil penelitian berdasarkan diagnosis sitologi didapatkan bahwa diagnosis sitologi yang paling banyak ditemukan adalah adenokarsinoma paru. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Kanker Dharmais pada bulan Juli 2015-Juni 2016 yang menyatakan diagnosis sitologi yang paling banyak ditemukan untuk kasus kanker paru dengan mutasi EGFR adalah adenokarsinoma. Berdasarkan penelitian yang ada sebanyak 21% dari 617 sampel NSCLC memiliki mutasi gen EGFR yang terobservasi lebih dominan pada subtipe adenokarsinoma yang berkaitan misalnya pada titik mutasi ekson 18 dan 19.

Kasus pasien adenokarsinoma paru yang mengalami mutasi EGFR di RSUP Sanglah Denpasar sepanjang tahun 2013-2018 berdasarkan gambaran pola mutasi EGFR, didapatkan bahwa gambaran pola mutasi EGFR yang paling banyak ditemukan adalah delesi ekson 19. Hasil penelitian ini sesuai dengan *Journal Of Clinical Oncology* yang menyatakan bahwa kasus pasien adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR terbanyak ditemukan pada pola mutasi pada ekson 19 kemudian mutasi ekson 21 L858R dan sisanya mutasi ekson 18 dan ekson 20.⁸ Hal ini bisa disebabkan karena kurang adanya kesadaran pasien untuk melakukan skrining kanker paru seperti pemeriksaan biomolekular. Kebanyakan pasien datang ke rumah sakit saat sudah memiliki manifestasi klinis sehingga ketika dilakukan pemeriksaan, ditemukan positif karsinoma paru.^{1,2}

SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil penelitian yang didapat gambaran pola mutasi yang paling banyak ditemukan adalah delesi ekson 19 yang dominan terjadi pada kelompok usia 61-70 tahun dengan jenis kelamin perempuan yang paling banyak mengalami kasus serta diagnosis sitologi terbanyak adenokarsinoma paru.

Mengingat urgensi kanker paru yang tinggi, maka diharapkan pemerintah untuk menerapkan skrining kanker paru menjadi program nasional pencegahan kanker.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan banyak pihak yang telah membantu dosen pembimbing, teman-teman seangkatan, keluarga serta semua pihak yang telah membantu penelitian ini sehingga penelitian ini dapat selesai dengan baik dan tepat waktu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kenfield SA, Wei EK, Stampfer MJ, Rosner BA, Colditz GA. Comparison of aspects of smoking among the four histological types of lung cancer. *Tob Control*. 2008;17 (3):198.
2. Shankar S, Thanasekaran V, Dhanasekar T, Duvooru P. Clinicopathological and immunohistochemical profile of non-small cell lung carcinoma in a tertiary care medical centre in South India. *Lung India*. 2014;31:23–8.
3. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, dkk. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med*. 2004;350 (21):2129–39.
4. Sahoo R, V VH, Babu VC, V. Patil Okaly G, Rao S, Nargund A, dkk. Screening for EGFR mutations in lung cancer, a report from India. *Lung Cancer*. 2011;
5. Wang S, Wang Z. EGFR mutations in patients with non-small cell lung cancer from mainland China and their relationships with clinicopathological features: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7 (8):1967–78.
6. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, Goddard AD, Heldens SL, Herbst RS, dkk. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol*. 2005;23:5900–9.
7. Girard N, Lou E, Azzoli CG, Reddy R, Robson M, Harlan M, dkk. Analysis of genetic variants in never-smokers with lung cancer facilitated by an internet-based blood collection protocol: A preliminary report. *Clin Cancer Res*. 2010;16:755–63.
8. Thu KL, Vucic EA, Chari R, Zhang W, Lockwood WW, English JC, dkk. Lung adenocarcinoma of never smokers and smokers

- harbor differential regions of genetic alteration and exhibit different levels of genomic instability. *PLoS One*. 2012;7 (3):33003.
9. Kiri VA, Soriano JB, Visick G, Fabbri LM. Recent trends in lung cancer and its association with COPD: An analysis using the UK GP research database. *Prim Care Respir J*. 2010;1:57–61.
 10. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007;61:69–90.