



ISSN 2745-8687



Original Articles

Sanus Medical Journal

DOI 10.22236/sanus.v3i1.8431

Received: January, 2022

Accepted: February, 2022

Published online: February, 2022

Karakteristik Mutasi EGFR pada Pasien Kanker Paru Jenis Adenokarsinoma yang Diterapi dengan TKI di Rumah Sakit Paru Dr. H. A Rotinsulu Bandung

Desi Puspita^a, Vitri Dwi Astuti^a, Rina^a, Edi Sampurno^a

^a Rumah Sakit Paru Dr. H. A Rotinsulu, Bandung, Indonesia

Kata kunci

Kanker paru, Mutasi EGFR, Adenokarsinoma, Lung cancer, EGFR mutation

Abstract

This descriptive study describes the proportion of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) mutations in lung cancer Adenocarcinoma patients at Rumah Sakit Paru (RS Paru) Dr. H. A Rotinsulu Bandung in the range of 2018 to 2020.

EGFR mutations were examined using RGQ thera screen technology Real-Time Polymerase Chain Reaction from FFPE or cytology smear.

There are 44 data point mutations after examining the EGFR mutation. 59% cases were 40-60 years old group dan 52 % were female.

It was found that in this group 86% patient with single mutation and 16% had double mutations. EGFR mutations occurred in Exon 21 L858R in 13 cases (30 %), Exon 21 L861Q in 1 case (2%), Exon 19del in 24 cases (55%), double mutation Exon 19 and Exon 20 T790M type in 2 cases (4%), double mutation Exon 19del and Exon 21 in 4 cases (9%).

Abstrak

Studi deskriptif ini menggambarkan proporsi mutasi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) pada pasien dengan kanker paru jenis Adenokarsinoma di Rumah Sakit Paru Dr. H.A Rotinsulu Bandung pada rentang tahun 2018 sampai dengan tahun 2020.

Pemeriksaan mutasi EGFR menggunakan teknologi RGQ *thera screen Real-Time Polymerase Chain Reaction* dengan menggunakan sampel biopsi baik FFPE maupun apusan sitologi.

Terdapat 44 pasien kanker paru jenis Adenokarsinoma dengan mutasi EGFR positif. Lima puluh sembilan persen pasien pada kelompok usia 40-60 tahun dan mutasi EGFR ditemukan lebih banyak pada jenis kelamin perempuan (52%).

Diperoleh 86% pasien dengan mutasi single dan 16% mengalami mutasi ganda. Mutasi EGFR terdapat pada Exon 21 L858R sebanyak 13 kasus (30%), Exon 21 L861Q 1 kasus (2%), Exon 19del 24 kasus (55%), dan tipe mutasi ganda Exon 19del dan Exon 20 T790M sebanyak 2 kasus (4%), mutasi ganda Exon 19del dan Exon 21 L858R sebanyak 4 kasus (9%).

© 2022 SMJ, Jakarta



journal.uhamka.ac.id/index.php/smj
smjournal@uhamka.ac.id

© 2022 SMJ, Jakarta

Desi Puspita (email: dr.desipuspita.87@gmail.com)
Departemen Patologi Anatomi
Rumah Sakit Paru Dr. H. A Rotinsulu, Bandung, Indonesia

Pendahuluan

Kanker paru adalah keganasan yang berasal dari paru-paru yang merupakan penyebab utama keganasan di dunia.¹ Insidensi kanker paru mencapai 12 persen dari semua diagnosis kanker di dunia. Menurut data Globocan tahun 2020, kanker paru menjadi penyebab kematian tertinggi akibat kanker di dunia. Di Indonesia, insidensi kanker paru menempati urutan ketiga setelah kanker payudara dan kanker serviks. Pada laki-laki, kanker paru menjadi penyebab kematian tertinggi akibat kanker.² Adenokarsinoma paru adalah tumor epitel ganas pada paru dengan diferensiasi glandular. Secara epidemiologi, adenokarsinoma paru terjadi pada lebih dari 50% dari keseluruhan karsinoma yang terjadi pada perempuan dan 45% pada laki-laki. Insidensi terjadinya adenokarsinoma paru pada saat ini lebih sering daripada tipe mikroskopis kanker paru lainnya.³

Pedoman penatalaksanaan kanker paru nasional dan internasional (NCCN) merekomendasikan pemeriksaan mutasi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) pada pasien kanker paru jenis bukan sel kecil (KPBSK) terutama Adenokarsinoma sebagai dasar pemberian terapi *Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI).^{1,4}

Mutasi EGFR ditemukan tinggi pada populasi Asia. Data bersamaan tentang prevalensi populasi Asia dengan mutasi EGFR tinggi. Frekuensi mutasi EGFR pada orang Asia (Jepang) mendekati 30%, lebih tinggi dari 20% pada populasi kulit putih. Mutasi EGFR lebih sering terjadi pada wanita Asia dan tidak merokok. Dalam studi PIONEER yang merupakan studi prospektif epidemiologi EGFR, khususnya pasien dari Asia (China, Hong Kong, India, Filipina, Taiwan, Thailand, dan Vietnam), frekuensi keseluruhan mutasi EGFR untuk populasi Asia adalah 51,4%.⁵

Belum ada data pasti mengenai prevalensi jumlah mutasi EGFR pada kanker paru di Indonesia. RS Paru Dr. H. A Rotinsulu merupakan salah satu rumah sakit rujukan untuk kasus kanker paru di lingkungan Kementerian Kesehatan. RS Paru Dr. H. A Rotinsulu sudah menjadikan status mutasi EGFR menjadi dasar pedoman terapi pada pasien kanker paru jenis Adenokarsinoma mulai tahun 2016 sampai sekarang. Data dan profil mutasi EGFR di RS Paru Dr. H. A Rotinsulu dapat dijadikan salah satu rujukan untuk melihat profil mutasi EGFR di Indonesia.

Tabel 1. Karakteristik Pasien Kanker Paru Jenis Adenokarsinoma dengan EGFR Mutasi Berdasarkan Usia dan Jenis Kelamin

Variabel	N=44	Persentase
Usia		
<40 tahun	2	5%
40-60 tahun	26	59%
>60 tahun	16	36%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	21	48%
Perempuan	23	52%

Materi dan Metode

Penelitian ini adalah penelitian deskriptif dengan kriteria inklusi adalah pasien dengan diagnosis kanker paru jenis Adenokarsinoma, memiliki data rekam medik yang lengkap dan telah dilakukan pemeriksaan mutasi EGFR.

Pemeriksaan mutasi EGFR dengan menggunakan teknologi RGQ *thera screen Real-Time Polymerase Chain Reaction* dari sampel *Formalin Fixed Paraffin Embedded Tissue* (FFPE) dan preparat apusan sitologi. Data kemudian dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin, usia dan status mutasi EGFR

Hasil

Data penelitian diambil dari tahun 2018 sampai dengan 2020. Pengambilan data di Instalasi Laboratorium Patologi Anatomi, RS Paru Dr. H. A Rotinsulu. Sampel pada penelitian ini adalah pasien yang telah secara histopatologi dinyatakan positif kanker paru jenis Adenokarsinoma. (Gambar 1a,1b). Dari total sampel sebesar 44, diperoleh sampel laki-laki sebanyak 21 orang (48%) dan perempuan 23 orang (52%).

Mutasi EGFR banyak ditemukan pada kelompok usia 40-60 tahun. Terdapat kelompok usia muda (usia <40 tahun) sebanyak 2 kasus dengan status mutasi EGFR positif (Tabel 1). Dari 44 kasus yang terdeteksi mutasi EGFR diperoleh jenis mutasi tunggal dan double mutasi.

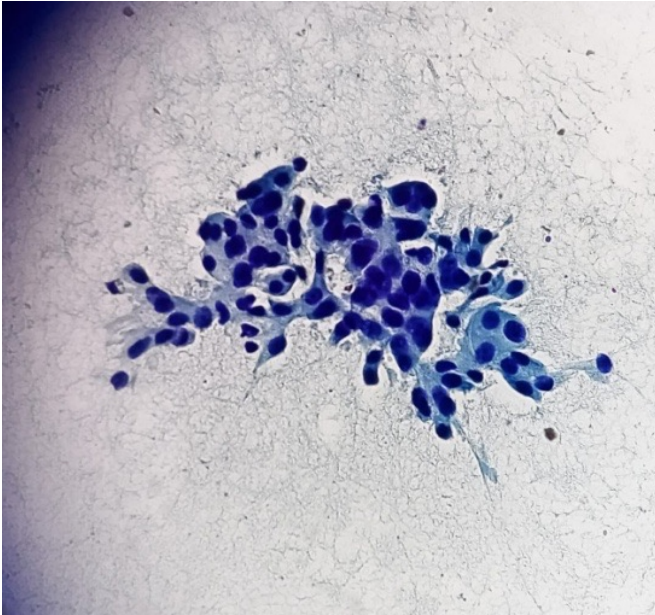
Tipe mutasi tunggal ditemukan sebanyak 38 kasus dengan 3 jenis titik mutasi, yaitu Exon 21 L858R sebesar 30%, Exon 21 L861Q sebesar 2%, Exon 19del sebesar 55%. Tipe mutasi double yang ditemukan sebanyak 6 kasus yaitu Exon 21 L858R dan Exon 19 Del 9%, Exon 19 del & Exon 20 T790M sebesar 4%. (Tabel 2 dan Tabel 3).

Tabel 2. Karakteristik Titik Mutasi Pasien Kanker Paru yang Mendapatkan Terapi TKI

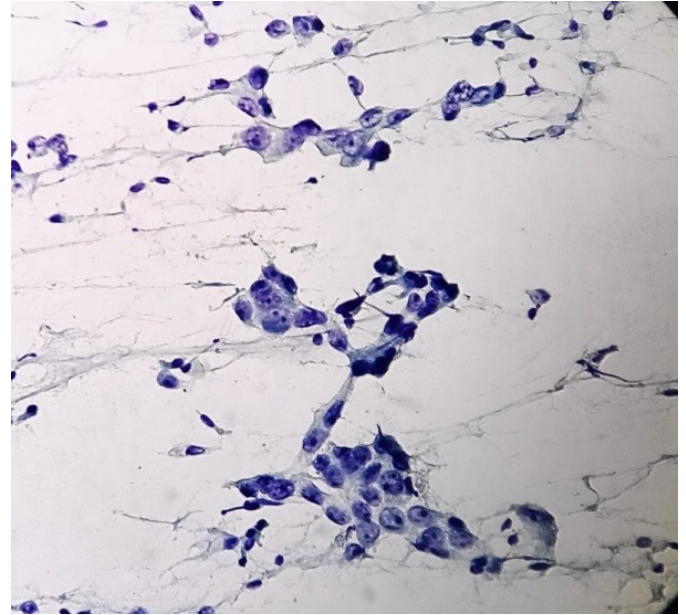
Titik Mutasi EGFR	N=44	Persentase
Delesi exon 19	24	55%
Exon 21 L858R	13	30%
Exon 21 L861Q	1	2%
Delesi exon 19 dan Exon 21 L858R	4	9%
Delesi exon 19 dan Exon 20 T790M	2	4%

Tabel 3. Tipe Mutasi

Tipe Mutasi	N=44	Persentase
Mutasi Tunggal	38	86%
Mutasi Double	6	16%



Gambar 1a. Adenocarcinoma paru pada sediaan sitologi trans thoracic needle biopsy (pembesaran 400x)



Gambar 1b. Adenocarcinoma paru pada sediaan sitologi sikatan bronkus (pembesaran 400x)

Pembahasan

Pasien kanker paru memiliki prognosis yang buruk bila terdeteksi pada stadium lanjut. Pemberian terapi target TKI menjadi pilihan terapi yang memberikan respon yang baik pada pasien kanker paru. Terapi TKI dapat diberikan pada pasien kanker paru jenis Adenokarsinoma dengan mutasi EGFR positif.

Pemeriksaan mutasi EGFR menjadi pemeriksaan rutin yang dilakukan dalam tatalaksana kanker paru jenis Adenokarsinoma. Pada penelitian yang dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RS Paru Dr. H. A Rotinsulu ini diperoleh 44 pasien dengan mutasi EGFR.

Temuan pada penelitian ini menunjukkan bahwa pasien dengan jenis kelamin laki-laki dan perempuan memiliki komposisi yang sedikit berbeda. Mutasi EGFR sedikit lebih banyak ditemukan pada jenis kelamin perempuan. Hal ini sejalan dengan temuan dalam studi Shi dkk yang menggambarkan bahwa pasien berjenis kelamin perempuan memiliki kemungkinan lebih besar untuk mutasi EGFR.⁵ Penelitian ini menunjukkan mutasi EGFR lebih dominan ditemukan pada kelompok usia 40-60 tahun. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian Shi dkk yang memperoleh hasil bahwa usia 60 tahun menjadi rerata usia pada pasien kanker paru dengan mutasi EGFR. Namun, pada penelitian ini penulis menemukan terdapat 2 pasien dengan kelompok usia muda, yaitu < 40 tahun. Hal ini sangat penting untuk diteliti lebih lanjut mengingat berdasarkan penelitian Wu dkk menyebutkan bahwa pasien kanker paru jenis Adenokarsinoma dengan mutasi EGFR akan memberikan respon yang buruk terhadap TKI dibandingkan pasien usia tua.⁶

Dari total sampel 44 sampel, setelah dilakukan pemeriksaan mutasi EGFR ditemukan titik mutasi EGFR yang didominasi pada delesi ekson 19 dan mutasi ekson 21 L858R. Sesuai dengan pedoman NCCN bahwa pasien kanker paru yang

sensitif dengan pemberian TKI adalah mutasi pada ekson 19 dan 21. Mutasi EGFR pada delesi ekson 19 dan mutasi ekson 21 L858R menjadi titik mutasi terbanyak yang ditemukan pada populasi asia. Hal ini sesuai dengan penelitian Liu dkk yang juga memperoleh hasil yang sama pada penelitiannya.⁷

Kesimpulan

Telah dilakukan penelitian mutasi EGFR pada pasien yang mendapatkan kemoterapi TKI pada periode tahun 2018 sampai dengan tahun 2020.

Didapatkan hasil mutasi EGFR lebih banyak ditemukan pada jenis kelamin perempuan, dengan titik mutasi terbanyak terjadi pada delesi ekson 19 dan mutasi ekson 21 L858R.

Hal ini tidak jauh berbeda dengan hasil penelitian di negara asia lainnya. Namun, penulis menyadari bahwa diperlukan penelitian lanjutan dengan jumlah sampel yang lebih banyak dari berbagai daerah di Indonesia yang dapat mewakili populasi Indonesia.

Referensi

1. Hudoyo A, Wibawanto A, Lutfi A, Rima A, et al. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Paru : Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.2017
2. Sung H, Ferlay J, Siegel R.L , Laversanne M, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries : *Cancer J Clin.* 2021;71:209–249.
3. TravisWD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of tumour. Pathology and genetics Tumours of The Lung, Pleura, Thymus and Heart.2015. P : 1-44.
4. Ettinger DS, Wood DE, Anggarwal C, Aisner DL, et.al. NCCN Guidelines Version 1.2020 Non Small Cell Lung Cancer: National Comprehensive Cancer Network.2020.
5. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai CM, Khoa MT, Heeroma K, Itoh Y, Cornelio G, Yang PC. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol.* 2014 Feb;9(2):154-62. doi: 10.1097/JTO.000000000000033. PMID: 24419411; PMCID: PMC4132036.
6. Wu SG, Chang YL, Yu CJ, Yang PC, Shih JY. Lung adenocarcinoma patients of young age have lower EGFR mutation rate and poorer efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors. *ERJ Open Res.* 2017;3(3):00092-2016. Published 2017 Jul 12. doi:10.1183/23120541.00092-2016
7. Lv, Li Liu, Zhichao Liu, Yang Zhang, Wenhui Jiang, Lifeng Li, Tingting Lu, Xinyan Lei, Xuefen Liang, Wenhua Lin, Jie. (2020). Distinct EGFR Mutation Pattern in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer in Xuanwei Region of China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Oncology.* doi: 10.10389/fonc.2020.519073.