

Prevalensi mutasi *epidermal growth factor receptor* (EGFR) pada adenokarsinoma paru di Rumah Sakit MRCCC Siloam Jakarta

Budiarjo Notonagoro Raharjo¹, Sony Sugiharto^{2,*}

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

² Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara, Jakarta, Indonesia

*korespondensi email: marias@fk.untar.ac.id

ABSTRAK

Kanker paru merupakan kanker kedua terbanyak setelah kanker payudara di seluruh dunia. Data Globocan 2020 memperlihatkan terdapat 2.206.771 kasus kanker paru (11,4%) dari 19.292.789 kasus kanker di dunia. Kanker paru juga menyebabkan kematian terbanyak dari seluruh kematian karena kanker. Di Indonesia kanker paru menempati urutan ketiga setelah kanker payudara dan serviks. Insiden mutasi *epidermal growth factor receptor* (EGFR) pada adenokarsinoma paru lebih tinggi pada wanita dari populasi Kaukasia dan Asia. Selain itu, wanita Asia yang tidak merokok memiliki tingkat mutasi genetik yang lebih tinggi. Indonesia adalah negara besar dengan lebih dari 300 kelompok etnis yang berbeda dengan tingkat potensi mutasi yang berbeda. Studi ini bertujuan untuk mengetahui prevalensi dan jenis mutasi EGFR pada pasien adenokarsinoma paru. Metode yang digunakan dalam studi ini adalah deskriptif dengan menggunakan desain *cross-sectional*. Studi ini menggunakan 130 sampel dari pasien RS MRCCC Siloam yang menderita adenokarsinoma paru selama tahun 2019-2020. Prevalensi mutasi EGFR sebanyak 47 kasus (36,2%). Jenis mutasi EGFR yaitu delesi exon 19 sebanyak 25 kasus (19,2 %), mutasi titik L858R exon 21 sebanyak 18 kasus (13,8 %), mutasi titik T790M exon 20; L858R exon 21 sebanyak 2 kasus (1,5%), delesi exon 20 dan mutasi titik L861Q exon 21 masing-masing sebanyak 1 kasus (0,8%).

Kata kunci: kanker paru; adenokarsinoma paru; mutasi EGFR

ABSTRACT

Lung cancer is the second most after breast cancer globally. Globocan 2020 data shows that out of 19.292.789 cancers, 2.206.771 (11,4%) of them are lung cancers. It also causes the most mortality out of all cancers. Lung cancer ranks third in Indonesia after breast and cervical cancer. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation incident is higher in Caucasian and Asian women. Non-smoking asian women also suffers from higher gene mutation rate. Indonesia is a diverse country with more than 300 ethnic groups that differs in their mutation potential. This study aims to describe the prevalence and EGFR mutation type in lung adenocarcinoma patients. This descriptive study uses cross-sectional design on 130 samples from Siloam MRCCC hospital patients that suffers from lung adenocarcinoma during 2019 - 2020. EGFR mutation prevalence was 36,2% (47 cases) with 25 cases of exon-19 deletion mutation (19,2%), 18 cases of L858R exon-21 point mutation (13,8%), 2 cases of T790M exon 20; L858R exon 21 point mutation (1,5%), and once each for exon 20 deletion and L861Q exon 21 point mutation.

Keywords: lung cancer; lung adenocarcinoma; EGFR mutation

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan kanker kedua terbanyak setelah kanker payudara di seluruh dunia. Berdasarkan data Globocan 2020, terdapat 2.206.771 kasus kanker paru (11,4%) dari 19.292.789 kasus kanker di dunia. Kanker paru juga menyebabkan kematian terbanyak 1.796.144 kasus (18%) dari seluruh kematian karena kanker.¹ Di Indonesia kanker paru menempati urutan ketiga setelah kanker payudara dan serviks sebanyak 34.784 kasus (8,8%) dari 396.914 kasus kanker.

Pada pria kanker paru menduduki urutan pertama dengan 25.943 kasus (14,3%) disusul oleh kanker kolorektal (11,9%), kanker hati (9%), kanker nasofaring (8,4%) dan kanker prostat (7,4%).²

Karsinoma sel skuamosa paru, yang sebelumnya merupakan subtype histologis yang paling umum dari kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK), terus menurun dalam beberapa dekade terakhir. Hal ini sebagian besar disebabkan oleh penurunan tingkat merokok dan perubahan pada komposisi rokok dan filter rokok, yang mendukung histologi adenokarsinoma.³

Adenokarsinoma adalah tipe kanker paru tersering pada perempuan dan bukan perokok. Merokok tetap menjadi faktor risiko paling penting untuk kanker paru,

tetapi adenokarsinoma adalah jenis kanker paru yang paling umum pada bukan perokok. Secara umum, adenokarsinoma tumbuh lambat dan membentuk massa yang lebih kecil dibandingkan dengan subtype yang lain, namun kanker ini cenderung sudah bermetastasis luas pada fase awal. Pada pemeriksaan histologis, adenokarsinoma dapat terjadi dalam berbagai bentuk, yaitu asinus, papiler, musinosum dan solid.⁴

Mutasi *epidermal growth factor receptor* (EGFR) ditemukan pada lebih dari 50% ras Asia dan 10 % ras Kaukasia. Mutasi EGFR tidak hanya berkaitan dengan pertumbuhan dan perkembangan sel, tetapi juga metastasis. Mutasi EGFR ditemukan pada jenis adenokarsinoma dan lebih banyak pada pasien yang tidak memiliki riwayat merokok. Hal tersebut menunjang perkembangan terapi kanker dengan tyrosine kinase inhibitor (TKI) antara lain gefitinib, afatinib, erlotinib, dan osimertinib.⁵

Pengobatan kanker paru beragam antara lain operasi, kemoterapi, target terapi dan imunoterapi. Terapi target yang tersedia untuk adenokarsinoma paru dengan karakteristik molekul tertentu. Inhibitor tirosin kinase (TKI) telah dikembangkan untuk menargetkan komponen mutan dari jalur reseptor tirosin kinase seperti *EGFR*,

ALK dan ROS1, yang menunjukkan perubahan yang sering pada adenokarsinoma paru. Pasien adenokarsinoma paru dengan mutasi pada gen *EGFR* adalah subjek utama yang diobati dengan *EGFR-TKI*.

Mutasi *EGFR* biasanya ditemukan pada empat exon pertama domain tirosin kinase gen *EGFR*. Mutasi yang umum terjadi ialah substitusi untuk G719 pada loop pengikat nukleotida exon 18, delesi *in-frame* pada exon 19, duplikasi dan/atau insersi *in-frame* pada exon 20, serta substitusi untuk L858 atau L861 dalam loop aktivasi exon 21. Lebih dari 80% mutasi domain kinase di *EGFR* melibatkan delesi *in-frame* di exon 19 atau L858R dari exon 21. Frekuensi mutasi *EGFR* bervariasi dengan etnisitas, jenis kelamin, status merokok, dan tipe histologis kanker paru-paru. Gambaran molekuler kanker paru pada pasien dengan paparan tembakau minimal dapat serupa dengan kanker paru pada pasien yang tidak merokok. Pada umumnya mutasi yang paling sering terjadi, 85 hingga 90 persen, ialah mutasi pada exon 19 dan 21 kodon 858.⁶ Pada usia muda, jenis mutasi *EGFR* merupakan 36,9% delesi exon 19; 30,8% mutasi exon 21 L858R; mutasi exon 21 L861Q 3,1% dan 29,2% *wild type*.⁷

Adenokarsinoma paru memiliki kemungkinan tinggi untuk menyimpan mutasi somatik pada domain kinase adenosin triphosphatase (ATP) pengikatan *EGFR*. Beberapa studi juga mengungkapkan hingga 50% pasien adenokarsinoma paru di Asia menunjukkan frekuensi mutasi *EGFR* yang lebih tinggi daripada di Amerika Serikat yang hanya sekitar 10%. Kasus di mana tumor primer menunjukkan mutasi *EGFR*, tumor metastasis yang sesuai mungkin tidak menunjukkan mutasi *EGFR*. Selain spesimen tumor paru, efusi pleura yang mengandung sel kanker dapat dengan mudah dikumpulkan dan juga tersedia untuk mendeteksi mutasi *EGFR*. Efusi pleura ganas sering terlihat pada pasien adenokarsinoma karena karakteristik tumor, yang tumbuh di pinggiran dan mudah menyerang rongga pleura.⁶

Saat ini sampel sitologi dan jaringan tumor (blok parafin) banyak digunakan sebagai sumber *deoxyribonucleic acid* (DNA) untuk mendeteksi mutasi *EGFR*. Sampel sitologi dapat diperoleh dari efusi pleura, bilasan bronkus, dan sikatan bronkus. Berdasarkan data di atas, maka studi ini bertujuan untuk menggambarkan prevalensi dan jenis mutasi *EGFR* pada pasien adenokarsinoma paru di rumah sakit khusus kanker, RS MRCCC Siloam Jakarta.

METODE PENELITIAN

Studi deskriptif ini menggunakan desain *cross-sectional* dan dilakukan tahun 2021. Pengambilan data pasien dilakukan secara retrospektif, melalui data formulir patologi anatomi (PA) pasien adenokarsinoma paru yang memeriksakan mutasi EGFR di laboratorium Patologi Anatomi Rumah Sakit Khusus Kanker Siloam Semanggi Jakarta Selatan selama periode tahun 2019 – 2020. Cara pengambilan sampel adalah dengan total sampling. Data yang didapatkan kemudian diolah dan disajikan dalam bentuk tabel.

HASIL PENELITIAN

Pada studi ini diperoleh jumlah kasus penderita adenokarsinoma paru yang memeriksakan mutasi *EGFR* di Rumah Sakit Khusus Kanker Siloam Semanggi Jakarta Tahun 2019 – 2020 sebanyak 130 kasus. Usia termuda sampel pada studi ini ialah 19 tahun dan usia tertua ialah 84 tahun. Sampel kasus banyak pada golongan usia 60-69 tahun (46 kasus; 35,4%) dan golongan usia 50-59 tahun (37 kasus; 28,5%). Golongan usia yang paling sedikit pada studi ini berusia antara 80 – 89 tahun (1 kasus; 0,8 %). Berdasarkan data jenis kelamin, sampel studi ini paling banyak berasal dari laki-laki, yaitu sebanyak 69 (53,1%) kasus dan

sisanya perempuan sebanyak 61 (46,9%) kasus. (Tabel 1)

Dari data hasil studi didapatkan bahwa mutasi EGFR didapatkan pada 47 kasus (36,2%) dan yang paling banyak terdapat pada delesi exon 19 berjumlah 25 (19,2%) kasus dan mutasi titik L858R exon 21 berjumlah 20 (15,4%) kasus termasuk 2 kasus yang juga mengalami mutase titik T790M exon 20 selain mutase titik L858R exon 21. Sampel adenokarsinoma paru yang tidak mutasi (*wild type*) sebanyak 83 (63,8 %) kasus. (Tabel 1)

Tabel 1. Karakteristik sampel (N = 130)

Karakteristik subyek	Jumlah (%)
Jenis kelamin	
Laki-laki	69 (53,1%)
Perempuan	61 (46,9%)
Usia (tahun)	
< 30	2 (1,5%)
30-39	9 (6,9%)
40-49	14 (10,8%)
50-59	37 (28,5%)
60-69	46 (35,4%)
70-79	21 (16,1%)
80-89	1 (0,8%)
Mutasi EGFR	
Tidak (<i>wild type</i>)	83 (63,8%)
Delesi exon 19	25 (19,2%)
Delesi exon 20	1 (0,8%)
L858R exon 21	18 (13,8%)
T90M exon 20 dan L858R exon 21	2 (1,6%)
L861Q exon 21	1 (0,8%)

Berdasarkan distribusi frekuensi jenis kelamin dari 47 sampel yang mengalami mutasi *EGFR*, paling banyak terjadi pada perempuan dengan jumlah 30 (63,8%)

kasus. Pada sampel yang mengalami mutasi delesi Exon 19 (25 sampel), sebanyak 8 (32%) kasus terjadi pada laki-laki dan 17 (68%) kasus pada perempuan.

Pada mutasi titik L858R Exon 21 (20 sampel), didapatkan 9 (45%) kasus pada laki-laki dan 11 (55%) kasus pada perempuan. (Tabel 2).

Tabel 2. Distribusi mutase EGFR berdasarkan jenis kelamin (n=47)

Mutasi EGFR	Laki-laki	Perempuan	TOTAL
Delesi exon 19	8 (32%)	17 (68%)	25
Delesi exon 20	0	1 (100%)	1
L858R exon 21	8 (44,4%)	10 (55,6%)	18
T790M exon 20; L858R exon 21	1 (50%)	1 (50%)	2
L861Q exon 21	0	1 (100%)	1
TOTAL	17	30	47

PEMBAHASAN

Secara global, kanker paru merupakan kanker yang didiagnosis paling sering sejak tahun 1985. Pemeriksaan adanya mutasi *EGFR* pada pasien adenokarsinoma paru sangat penting dalam pengobatan, yaitu penentuan obat atau target terapi yang sesuai untuk pasien. Berdasarkan studi ini, distribusi frekuensi penderita adenokarsinoma paru berdasarkan usia, didapatkan paling banyak dalam rentang usia 60-69 tahun (Tabel 1). Hasil ini sesuai dengan studi Saragih dengan jumlah sampel 201 kasus dan didapatkan mayoritas terjadi pada usia diatas 60 tahun sebanyak 82 (40,8%) kasus.⁸ Studi yang dilakukan oleh Asrul dengan jumlah sampel 72 kasus, didapatkan mayoritas juga terjadi pada rentang usia 55-64 tahun sebanyak 32 (44,5%) kasus.⁹ Hasil studi ini sedikit berbeda dengan studi Oktaviyanti dengan

jumlah sampel 38 kasus didapatkan mayoritas terjadi pada rentang usia 40-49 tahun sebanyak 9 (23%) kasus.¹⁰ Kanker paru memiliki insidensi yang lebih tinggi pada laki-laki di seluruh dunia.

Insidensi penderita kanker paru tinggi pada laki-laki di seluruh dunia dan kejadian di Kanada, Amerika Serikat dan sebagian besar Eropa lebih dari 46/100.000 penduduk pertahun. Frekuensi penderita adenokarsinoma paru dalam studi ini didapatkan paling banyak pada laki-laki (Tabel 2). Hasil studi ini sesuai dengan studi Saragih di RSUP Haji Adam Malik Medan tahun 2007-2010 yang mendapatkan bahwa jenis kelamin penderita kanker paru paling banyak ialah laki-laki, sebanyak 173 orang (86,1%),⁸ Asrul⁹ dan Oktaviyanti¹⁰ juga mendapatkan mayoritas penderita adenokarsinoma paru adalah laki-laki,

masing-masing sebanyak 54 (75%) kasus (75%) dan 24 (64%) kasus.

Distribusi frekuensi penderita adenokarsinoma paru berdasarkan status mutasi EGFR didapatkan 47 kasus mutasi EGFR dengan delesi Exon 19 sebanyak 25 kasus (19,2 %), mutasi titik L858R Exon 21 sebanyak 18 kasus (13,8 %), mutasi titik T790M Exon 20; L858R Exon 21 sebanyak 2 kasus (1,5 %), delesi Exon 20 dan mutasi titik L861Q Exon 21 masing-masing sebanyak 1 kasus (0,8%) (Tabel 3). Mutasi EGFR biasanya ditemukan pada empat Exon pertama domain tirosin kinase gen EGFR. Hasil ini sesuai dengan studi yang dilakukan Oktaviyanti, didapatkan penderita adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR terbanyak pada tipe Exon 19 sebanyak 8 (21%) kasus.¹⁰ Studi Asrul juga mendapatkan bahwa penderita adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR terbanyak pada tipe Exon 19 sebanyak 13 (18%) kasus.⁹

Pada studi Han dkk didapatkan prevalensi mutasi EGFR sebesar 49.3% (862/1749) di Asia-Pasifik dan 18.0% (90/500) di Rusia. Mutasi delesi exon 19 berjumlah 420 (48,7%) kasus positif dari 862 kasus pada Asia-Pasifik, dan di Rusia berjumlah 53 (58,9%) kasus positif dari 90 kasus. Mutasi titik L858R exon 21 pada Asia-Pasifik, didapatkan 366 (42,5%) kasus

positif dari 862 kasus, dan di Rusia berjumlah 23 (25,6%) kasus positif dari 90 kasus.¹¹

Berdasarkan studi ini, distribusi frekuensi jenis kelamin yang mengalami mutasi EGFR, paling banyak terjadi pada wanita dengan jumlah 30 (63,8%) kasus, diikuti dengan pria dengan jumlah 17 (36,1%) kasus. Mutasi terbanyak didapatkan ialah mutasi delesi exon 19 sebanyak 8 kasus pada pria (17,0 %) dan 17 kasus pada wanita (36,2 %). Pada mutasi titik L858R Exon 21, didapatkan 8 kasus pada pria (17,0 %) dan 10 kasus pada wanita (21,3 %). Pada mutasi titik T790M Exon 20; L858R Exon 21, terjadi pada pria dan wanita, masing-masing 1 kasus (2,1 %). Dan pada Delesi Exon 20 dan Mutasi titik L861Q Exon 21, hanya terjadi pada wanita, dengan jumlah 1 kasus (2,1 %). (Tabel 2)

Studi Tseng dkk di Taiwan dengan jumlah sampel 1771 kasus, didapatkan prevalensi mutasi EGFR sebanyak 56%, di mana mutasi pada wanita sebanyak 602 (61,4%) kasus dan sisanya pada pria sebanyak 379 (38,6%) kasus. Mutasi titik L858R Exon 21, didapatkan pada 487 kasus terdiri atas 343 kasus pada lobus atas dan 134 kasus pada lobus bawah. Delesi exon 19 didapatkan pada 475 kasus terdiri atas 276 kasus pada lobus atas dan 199 kasus pada lobus bawah.

Pada wanita dengan adenokarsinoma paru bagian lobus atas, mutasi titik L858R exon 21, jauh lebih sering dibandingkan dengan delesi exon 19 (227 kasus vs 145 kasus). Sedangkan pada lobus bawah, delesi exon 19 jauh lebih sering dibandingkan dengan mutasi titik L858R exon 21 (122 kasus vs 89 kasus).¹²

KESIMPULAN

Prevalensi mutasi EGFR pada Adenokarsinoma Paru di Rumah Sakit Khusus Kanker Siloam Semanggi tahun 2019 sampai dengan 2020 sebanyak 47 (36,2%) kasus dengan perempuan lebih banyak terkena mutase dibandingkan laki-laki. Jenis mutasi terbanyak ialah delesi exon 19 dan mutasi titik L858R exon 21.

SARAN

Pemeriksaan mutasi EGFR pada pasien adenokarsinoma paru sebaiknya dilakukan sebagai tindak lanjut terhadap terapi. Kasus mutasi EGFR dapat dilakukan terapi spesifik dengan EGFR-TKI. Semakin banyak rumah sakit yang dapat memberikan pelayanan pemeriksaan mutasi EGFR, semakin spesifik terapi yang diberikan, semakin meningkat angka keberhasilan terapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: Globocan estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
2. International Agency for Research on Cancer. Indonesia-Global Cancer Observatory: Cancer Today. [Internet]. WHO; 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>.
3. Gandara DR, Hammerman PS, Sos ML, Lara Jr PN, Hirsch FR. Squamous cell lung cancer: From tumor genomics to cancer therapeutics. *Clin Cancer Res*. 2015;21(10):2236-43.
4. Husain AN. Paru. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC (eds). *Buku Ajar Patologi Robbins*. 9th ed, Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015: p 459-515.
5. Lamb YN, Scott LJ. Osimertinib: A Review in T790M-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Targ Oncol*. 2017;12(4):555-62.
6. Chang SC, Chang CY, Shih JY. The role of epidermal growth factor receptor mutations and epidermal growth factor receptor – tyrosine kinase inhibitors in the treatment of lung cancer. *Cancers*. 2011;3(2):2667-78.
7. Elhidsi M, Andarini SL, Hudoyo A. Profil Mutasi Epidermal Growth Factor Receptor Pasien Adenokarsinoma Paru Usia Muda. *J Respir Indo*. 2016;36(4): 244-8.
8. Saragih HM. Profil penderita kanker paru yang di rawat di rindu A3 RSUP Haji Adam Malik Medan. [Tesis]. Medan: Departemen Pulmonologi dan Kedokteran dan Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. 2012.
9. Asrul HH. Hubungan Berbagai Karakteristik Penderita Adenokarsinoma Paru dengan Status Mutasi Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) di RSUP Haji Adam Malik Medan Tahun 2015-2017. [Tesis]. Medan: Departemen Pulmonologi dan Kedokteran dan Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. 2018.
10. Oktaviyanti IK. Mutasi EGFR pada pemeriksaan sitologi adenokarsinoma paru: Tinjauan terhadap faktor usia, jenis kelamin dan kebiasaan merokok. *Berkala Kedokteran* 2015;11(2):213-19.

11. Han B, Tjulandin S, Hagiwara K, Normanno N, Wulandari L, Laktinov K, et al. EGFR mutation prevalence in Asia-Pacific and Russian patients with advanced NSCLC of adenocarcinoma and non-adenocarcinoma histology: The IGNITE study. Lung Cancer. 2017;113:37– 44.
12. Tseng CH, Chen KC, Hsu KH, Tseng JS, Ho CC, Hsia TC, et al. *EGFR* mutation and lobar location of lung adenocarcinoma. Carcinogenesis. 2016;37(2):157-62.