

**PERBANDINGAN KESINTASAN HIDUP PADA PASIEN *NON
SMALL CELL LUNG CARCINOMA ADENOCARCINOMA TYPE
STADIUM IV DENGAN MUTASI EPIDERMAL GROWTH
FACTOR RECEPTOR EKSON 19 DAN EKSON 21 YANG
MENDAPAT TERAPI TIROSINE KINASE INHIBITOR DI
RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA***

TESIS

**Diajukan untuk Memenuhi Sebagian dari Persyaratan Mendapatkan
Gelar Keahlian di Bidang Ilmu Penyakit Dalam**



Diajukan oleh :

Catur Sari Widyaningrum

15/392518/PKU/15816

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
ILMU PENYAKIT DALAM DEPARTEMEN ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN, KESEHATAN MASYARAKAT DAN
KEPERAWATAN
UNIVERSITAS GADJAH MADA YOGYAKARTA**

2021

PENGESAHAN

Tesis yang berjudul :

**PERBANDINGAN KESINTASAN HIDUP PADA PASIEN *NON SMALL
CELL LUNG CARCINOMA ADENOCARCINOMA TYPE* STADIUM IV
DENGAN MUTASI EGFR EKSON 19 DAN EKSON 21 YANG
MENDAPAT TERAPI TIROSINE KINASE INHIBITOR DI RSUP DR.
SARDJITO YOGYAKARTA**

Oleh :

Catur Sari Widyaningrum
15/392518/PKU/15816

Telah diajukan di depan Dewan Penguji pada tanggal 02 Maret 2021
dan telah diterima sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar

Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam

Pembimbing I :

Pembimbing II :

dr. Eko Budiono, Sp. PD-KP.
NIP. 196611022000031003

dr. Ika Trisnawati, M.Sc, SpPD-KP
NIP. 197303102009122001

Mengetahui dan mengesahkan

Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Masyarakat dan Keperawatan
Universitas Gadjah Mada
Yogyakarta


Prof. Dr. dr. Nopman Kertia, Sp. PD-KR
NIP. 196009161988011001

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Catur Sari Widyaningrum
NIM : 15/392518/PKU/15816
Tahun terdaftar : Januari 2016
Program studi : Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas : Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada

Menyatakan bahwa dalam dokumen ilmiah tesis ini tidak terdapat bagian dari karya ilmiah lain yang telah diajukan untuk memperoleh gelar akademik di suatu lembaga Pendidikan Tinggi, dan juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang/lembaga lain, kecuali secara tertulis di sitasi dalam dokumen ini dan disebutkan sumbernya secara lengkap dalam daftar Pustaka.

Dengan demikian saya menyatakan dokumen ilmiah ini bebas dari unsur-unsur plagiasi dan apabila dokumen ilmiah tesis ini di kemudian hari terbukti merupakan plagiasi dari hasil karya penulis lain dan/atau dengan sengaja mengajukan karya atau pendapat yang merupakan hasil karya penulis lain, maka penulis bersedia menerima sanksi akademik dan/atau hukum yang berlaku.

Yogyakarta, 02 Maret 2021



METERAI
TEMPEL
10000
SEEBFAJX051333943
Catur Sari Widyaningrum

NIM: 15/392518/PKU/15816

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah Subhanahu wa Ta'ala atas limpahan rahmat dan karuniaNya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan tesis dengan judul "Perbandingan Kesintasan Hidup pada Pasien *Non Small Cell Lung Carcinoma Adenocarcinoma Type Stadium IV Dengan Mutasi EGFR Ekson 19 Dan Ekson 21 yang Mendapat Terapi Tirosine Kinase Inhibitor di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta*". Karya tulis ini disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan mendapatkan gelar keahlian ilmu penyakit dalam pada Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Ilmu Penyakit Dalam di Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan (FKKMK) Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

Penulisan karya tulis ini dapat terlaksana dengan baik atas bimbingan dan bantuan dari berbagai pihak, oleh karena itu penulis mengucapkan banyak terimakasih kepada yang kami hormati:

1. Prof. Dr. dr. Nyoman Kertia, SpPD-KR, selaku Kepala Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKKMK UGM yang telah memberikan kesempatan, bimbingan dan arahan selama pendidikan.
2. Dr. dr. Deddy Nur Wachid Achadiono, SpPD-KR, selaku ketua Program Studi PPDS Ilmu Penyakit Dalam FKKMK UGM yang telah memberikan motivasi untuk terus berusaha dan belajar.
3. dr. Putut Bayu Purnama, SpPD-KGEH, selaku Kepala Kelompok Staf Medis (KSM) Penyakit Dalam RSUP Dr. Sardjito, yang telah memberikan kesempatan dan dukungan untuk terlibat dalam pelayanan medis di rumah sakit.
4. dr. Eko Budiono, Sp. PD-KP selaku pembimbing I yang dengan penuh kesabaran telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, arahan dan dorongan dalam penulisan karya tulis ini dari awal hingga akhir.
5. dr. Ika Trisnawati, M.Sc, Sp. PD-KP selaku pembimbing II yang dengan penuh kesabaran telah meluangkan waktu untuk memberikan

bimbingan, arahan dan dorongan dalam penulisan karya tulis ini dari awal hingga akhir.

6. dr. Deshinta Putri Mulya, M.Sc, Sp.PD-KAI selaku Ibu Asuh yang telah banyak memberikan bimbingan serta motivasi selama menjalani pendidikan PPDS
- 7 . Seluruh staf pendidik beserta *supporting staff* Departemen Ilmu Penyakit Dalam FKKMK UGM/RSUP Dr. Sardjito.
- 8 . Seluruh pasien yang telah bersedia menjadi “guru” selama masa pendidikan dan penelitian penulis.
9. Orang tua tercinta, Ibu Sujiwati Bapak Julianto yang selalu mencintai dan menyanyangi, hadir, dan mendukung serta memberikan doa yang tak pernah putus kepada penulis.
10. Kakak-kakak dan adik tersayang, dr. Dessy NP, M.Sc, Sp-PD, dr. Aprilia Dyah Kusumawati, SP.N, dr. Retno Sulistyowati, Sp.N, dan Radityo Putro, ST
11. Teman – teman dalam tim penelitian yang telah bekerjasama dengan baik, dr. Tri Haryati Paramita SP.PD.
12. Segenap sejawat residen Ilmu Penyakit Dalam dan pihak-pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dan kerjasama yang baik selama proses Pendidikan
13. Teman seangkatan PPDS IPD Januari 2016, dr. Yasjudan, Sp.PD, dr. Anggi, Sp.PD, dr. Dito, Sp.PD, dr. Varian, Sp.PD, dr. Danu, Sp.PD, dr. Heti, Sp.PD, dr. Iffah, Sp.PD, dr. June, , Sp.PD, dr. Pita, dr. Mita, , Sp.PD, dr. Sukma, , Sp.PD dan dr. Anti.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa tulisan ini masih banyak kekurangan dan masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan kritik dan saran untuk perbaikan dan kesempurnaan tesis ini. Akhirnya penulis berharap semoga karya tulis ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Yogyakarta, 02 Maret 2021

Catur Sari Widyaningrum

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
INTISARI	xiii
ABSTRACT	xiv
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	6
D. Manfaat Penelitian	6
E. Keaslian Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
A. Kanker Paru	8
1. Definisi.....	8
2. Etiologi	9
3. Patogenesis	11
4. Diagnosa	13
5. Klasifikasi Kanker Paru	18
6. Stadium Kanker Paru.....	21
7. Penatalaksanaan.....	24
8. Evaluasi Pengobatan	28

9. Biomarker Kanker Paru	31
B. Epidermal Growth Factor (EGFR)	34
1. Epidermal Growth Factor Inhibitor	44
2. Jenis EGFR-TKI	48
3. Efektifitas <i>Tyrosine Kinase Inhibitors</i> Terhadap EGFR Mutasi Ekson 19 dan 21	51
C. Kesintasan pada pasien kanker paru.....	53
D. Kerangka Teori	56
E. Kerangka Konsep	57
F. Hipotesis Penelitian	58
BAB III METODE PENELITIAN	
A. Desain Penelitian	59
B. Waktu dan Tempat Penelitian	60
C. Populasi Penelitian	60
D. Subyek Penelitian	60
E. Besar Sampel Penelitian	61
F. Variabel Penelitian	62
G. Definisi Operasional Penelitian	63
H. Prosedur Penelitian	66
I. Analisa Data	67
J. Perijinan dan Etika Penelitian	67
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
A. Hasil Penelitian	68
1. Karakteristik Dasar	68
2. Analisa Kesintasan	71
B. Pembahasan	79
C. Keterbatasan Penelitian.....	84



UNIVERSITAS
GADJAH MADA

**PERBANDINGAN KESINTASAN HIDUP PADA PASIEN NON SMALL CELL LUNG CARCINOMA
ADENOCARCINOMA TYPE STADIUM
IV DENGAN MUTASI EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR EKSON 19 DAN EKSON 21 YANG
MENDAPAT TERAPI**

TIROSINE KINASE INHIBITOR DI RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA

CATUR SARI W, dr. Eko Budiono, Sp. PD-KP.; dr. Ika Trisnawati, M.Sc, Sp. PD-KP

Universitas Gadjah Mada, 2021 | Diunduh dari <http://etd.repository.ugm.ac.id/>

BAB V PENUTUP

A. SIMPULAN	85
B. SARAN	85
DAFTAR PUSTAKA	87

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Pertumbuhan kanker paru	9
Gambar 2. Insiden mutasi pada adenokarsinoma paru	32
Gambar 3. Struktur Gen EGFR	35
Gambar 4. Skema jalur transduksi sinyal EGFR	37
Gambar 5. Aktivasi gen EGFR	39
Gambar 6. Kelompok mutasi pada ekson 18-21 gen EGFR	40
Gambar 7. Mutasi EGFR ekson 19 dan 21	42
Gambar 8. Lokasi mutasi EGFR ekson 18 – 21	46
Gambar 9. Mekanisme penghambatan oleh TKI	47
Gambar 10. Kerangka Teori	56
Gambar 11. Kerangka Konsep	57
Gambar 12. Alur Desain Kohort	59
Gambar 13. Desain Penelitian	60
Gambar 14. Prosedur Penelitian	66
Gambar 15. Alur Inklusi dan Eksklusi Subjek Penelitian	68
Gambar 16. Kurva Kaplan Meier	71
Gambar 17. Kurva Kaplan Meier berdasarkan status mutasi EGFR	72

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Penelitian mengenai Kesintasan Hidup pada pasien NSCLC.....	7
Tabel 2. Klasifikasi Tumor Paru Berdasarkan TNM	23
Tabel 3. Pembagian tampilan umum berdasarkan skor Karnofsky dan WHO	26
Tabel 4. Performa Status	64
Tabel 5. Klasifikasi status merokok	64
Tabel 6. Definisi Operasional Komorbid	65
Tabel 7. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	70
Tabel 8. Analisa Kesintasan	72
Tabel 9. Analisa Kesintasan berdasarkan Karakteristik Pasien.....	73
Tabel 10. Analisa <i>cox regression</i> variabel perancu terhadap mortalitas	75
Tabel 11. Analisa Multivariat.....	76
Tabel 12. Analisa <i>cox regression</i> variabel perancu terhadap mortalitas kelompok EGFR Ekson 19	77
Tabel 13. Analisa Multivariat kelompok EGFR Ekson 19	78
Tabel 14. Analisa <i>cox regression</i> variabel perancu terhadap mortalitas kelompok EGFR Ekson 21	79
Tabel 15. Analisa Multivariat kelompok EGFR Ekson 21	80
Tabel 16. Analisa Kaplan Meier berdasarkan karakteristik pasien pada kelompok mutasi EGFR ekson 19 dan ekson 21	81

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Grafik Kaplan Meier berdasarkan status performa ECOG.....	90
Lampiran 2. <i>Ethical Committee Approval</i>	91
Lampiran 3. Surat Izin Penelitian Rumah Sakit.....	92
Lampiran 4. Case Report Form	93

DAFTAR SINGKATAN

ACTH	: <i>Adreno CorticoTrophic Hormone</i>
ADH	: <i>Anti Diuretic Hormone</i>
AJCC	: <i>American Joint Committee on Cancer</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
CT	: <i>Compureted Tomography</i>
CHF	: <i>Congestive Heart Failure</i>
CKD	: <i>Chronic Kidney Disease</i>
DVT	: <i>Deep Vein Thrombosis</i>
EBUS	: <i>Endobrachial Ultrasound</i>
ECOG	: <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ED	: <i>Extensive stage Disease</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
FNAB	: <i>Fine Needle Aspiration Biopsy</i>
HPOA	: <i>Hypertrophic Pulmonary Osteo Arthropathy</i>
IARC	: <i>International Agency for Research on Cancer</i>
IB	: <i>Indeks Brinkman</i>
KGB	: <i>Kelenjar Getah Bening</i>
KSS	: <i>Karsinoma Sel Skuamosa</i>
LD	: <i>Limited stage Disease</i>
NSCLC	: <i>Non Small Cell Lung Carcinoma</i>
OS	: <i>Overall Survival</i>
PCI	: <i>Prophylaxis Cranial Irradiation</i>
PDT	: <i>Photo Dynamic Therapy</i>
PFS	: <i>Progression-Free Survival</i>
PI3K/AKT	: <i>Phosphatidylinositol-3 kinase/ Akt</i>
RECIST	: <i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumor</i>
RTOG	: <i>Radiation Therapy Oncology Grup</i>
SCLC	: <i>Small Cell Lung Cancer</i>
TKI	: <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>
TBNA	: <i>Transbronchial needle aspiration</i>
TTB	: <i>Trans Thoracal Biopsy</i>
TTNA	: <i>Transthoracal needle aspiration</i>
VEGF	: <i>Vascular endothelial growth factor</i>
WHO	: <i>World Health Organizaion</i>

INTISARI

PERBANDINGAN KESINTASAN HIDUP PADA PASIEN *NON SMALL CELL LUNG CARCINOMA ADENOCARCINOMA TYPE* STADIUM IV DENGAN MUTASI EGFR EKSON 19 DAN EKSON 21 YANG MENDAPAT TERAPI TIROSINE KINASE INHIBITOR DI RSUP DR. SARDJITO YOGYAKARTA

Catur Sari Widyaningrum¹, Eko Budiono², Ika Trisnawati²

¹Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis, Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr.Sardjito, Yogyakarta

²Sub Bagian Paru Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RSUP Dr.Sardjito, Yogyakarta

Latar Belakang: Kanker paru dikelompokkan menjadi kanker non small cell lung carcinoma (NSCLC) dan small cell lung carcinoma (SCLC). Salah satu penyebab pertumbuhan NSCLC adalah mutasi gen pada jalur sinyal epidermal growth factor receptor (EGFR). Mutasi gen EGFR yang paling sering terjadi yaitu mutasi pada exon 18, 19, 20, 21. Tirosine kinase inhibitor adalah terapi target anti-EGFR yang memiliki efek lebih baik pada mutasi EGFR exon 19 dan 21. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan kesintasan hidup pasien yang mendapat tirosine kinase inhibitor lini pertama terhadap eksposisi mutasi EGFR exon 19 dan 21

Tujuan Penelitian: Untuk membandingkan kesintasan hidup pasien yang mendapat tirosine kinase inhibitor lini pertama terhadap eksposisi mutasi EGFR exon 19 dan 21 yang menjalani perawatan di RSUP Sardjito.

Metode Penelitian: Penelitian ini adalah desain kohort ambispektif. Subjek adalah pasien NSCLC jenis adenokarsinoma paru usia lebih dari 18 tahun dengan mutasi EGFR ekson 19 dan 21 yang mendapat terapi TKI yang kontrol dan rawat inap di RSUP Dr. Sardjito. Jumlah total subyek penelitian sebanyak 124. Penelitian ini membandingkan respons tirosine kinase inhibitor lini pertama pada kelompok mutasi exon 19 dan exon 21 dengan menilai angka ketahanan hidup atau overall surviva (OS).

Hasil Penelitian: : Kelompok mutasi exon 19 memiliki angka ketahan hidup atau overall survival (OS) 17 bulan dan median 32 bulan untuk kelompok mutasi exon 21 ($p=0,760$). **Kesimpulan:** Pasien NSCLC adenocarcinoma type stadium IV yang mendapatkan terapi tyrosine kinase inhibitor lini pertama dengan mutasi EGFR ekson 19 tidak memiliki kesintasan hidup yang lebih baik dibandingkan pasien dengan mutasi EGFR ekson 21.

Kata Kunci : NSCLC, adenokarsinoma, mutasi EGFR exon 19 dan ekson 21, gefitinib, overall survival

ABSTRACT

COMPARISON OF OVERALL SURVIVAL IN *NON SMALL CELL LUNG CARCINOMA ADENOCARCINOMA TYPE* STADIUM IV PATIENTS WITH EGFR EXON 19 AND EXON 21 MUTATIONS THAT RECEIVED TYROSINE KINASE INHIBITOR THERAPY IN Dr. SARDJITO HOSPITAL YOGYAKARTA

Catur Sari Widyaningrum¹, Eko Budiono², Ika Trisnawati²

¹Resident of Internal Medicine, Department of Internal Medicine

Faculty of Medicine Public Health and Nursing Gadjah Mada University

²Devisiion of Pulmonology, Department of Internal Medicine Faculty of Medicine

Public Health and Nursing Gadjah Mada University/Dr. Sardjito Hospital

Yogyakarta

Background: Lung cancer is classified into non small cell lung carcinoma (NSCLC) and small cell lung carcinoma (SCLC) cancer. One of the causes of NSCLC growth is gene mutation in the epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling pathway. The most common EGFR gene mutations are mutations in exons 18, 19, 20, 21. Tyrosine kinase inhibitor is an anti-EGFR targeted therapy that has a better effect on EGFR mutations on exons 19 and 21. This study aims to compare the survival of patients with received first-line tyrosine kinase inhibitor against exposure to EGFR mutations exon 19 and 21.

Objective: To compare the survival of patients who received first-line tyrosine kinase inhibitor against the exposition of EGFR mutations exons 19 and 21 undergoing treatment at Sardjito Hospital.

Methods: This study was an ambispective cohort design. Subjects were lung adenocarcinoma NSCLC patients aged more than 18 years with EGFR mutations exons 19 and 21 who received TKI therapy who were controlled and hospitalized in Dr. Sardjito. The total number of study subjects was 124. This study compared the first-line tyrosine kinase inhibitor response in the exon 19 and exon 21 mutation groups by assessing overall survival (OS).

Results: The exon 19 mutation group had an overall survival (OS) of 17 months and a median of 32 months for the exon 21 mutation group ($p = 0.760$).

Conclusion: Patients with type IV adenocarcinoma NSCLC receiving first-line tyrosine kinase inhibitor therapy with exon 19 EGFR mutations did not have a better survival rate than patients with exon 21 EGFR mutations.

Keywords: NSCLC, adenocarcinoma, mutations in EGFR exon 19 and exon 21, gefitinib, overall survival

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Kanker paru merupakan keganasan penyebab utama kematian di Amerika Serikat. Pada 2018, diperkirakan 234.030 kasus baru kanker paru dan bronkial (121.680 pada laki-laki dan 112.350 pada laki-laki) dan menyebabkan 154.050 kematian. Hanya 18% pasien dengan kanker paru yang memiliki ketahanan hidup 5 tahun setelah terdiagnosa (Ettinger *et al.*, 2018). Di Indonesia, angka tahan hidup dari 1000 pasien kanker paru yang tercatat hanya bekisar 6 bulan (Hudoyo *et al.*, 2012). Lebih dari 70% pasien kanker paru terdiagnosis saat memasuki stadium akhir dan tidak respon terhadap terapi kuratif. Selain itu, kanker paru yang baru memasuki stadium awal memiliki angka rekurensi yang tinggi (Galdstraw *et al.*, 2007). Pada stadium awal, kanker paru dapat disembuhkan melalui pembedahan. Akan tetapi, menurut data ACS (2015), hanya sebanyak 15% pasien kanker paru yang terdiagnosis pada stadium awal dengan lebih dari 57% pasien sudah terdiagnosis pada stadium lanjut. Hal ini membuat proses penyembuhan dengan operasi dan radioterapi sulit untuk dilakukan sehingga kemoterapi merupakan pilihan utama yang dilakukan saat ini (Hudoyo *et al.*, 2012). Namun, kualitas hidup dan kelangsungan hidup bebas perkembangan (PFS) telah meningkat untuk pasien dengan NSCLC yang memiliki biomarker prediktif spesifik dan menerima terapi bertarget atau imunoterapi dibandingkan dengan mereka yang menerima kemoterapi (Ettinger *et al.*, 2018).

Kanker paru diklasifikasikan menjadi 2 kelas utama berdasarkan biologi, terapi, dan prognosisnya, yaitu kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil atau *non small cell lung carcinoma* (NSCLC) dan kanker paru jenis karsinoma sel kecil atau *small cell lung carcinoma* (SCLC). NSCLC merupakan jenis terbanyak yaitu lebih dari 85% dari semua kanker paru. NSCLC dibagi menjadi karsinoma non skuamosa (adenokarsinoma, karsinoma sel besar, dan tipe sel yang lain) dan karsinoma sel skuamosa (epidermoid). Adenokarsinoma merupakan tipe kanker paru terbanyak di Amerika Serikat dan merupakan sel paling sering pada pasien bukan perokok (Ettinger *et al.*, 2015).

Epidermal growth factor receptor adalah protein yang terdapat pada membran sel dan berikatan secara eksklusif dengan growth factor atau faktor pertumbuhan. Dalam keadaan normal, ikatan tersebut akan merangsang aktivasi enzim tirosin kinase di EGFR, dan kemudian mengaktifkan sejumlah molekul dalam sel sehingga akan mengendalikan pertumbuhan sel. Salah satu penyebab pertumbuhan NSCLC adalah adanya mutasi gen pada jalur signal *epidermal growth factor receptor* (EGFR). Gen EGFR yang mengalami mutasi bila berikatan dengan ligan akan mengaktifkan tiga jalur utama yang berperan pada pertumbuhan sel kanker sehingga terjadi angiogenesis, tumorigenesis, dan hambatan apoptosis (Zhang *et al.*, 2014).

Komponen ekstraseluler EGFR akan berikatan dengan ligannya, dimana komponen intraseluler terdiri dari tirosin kinase yang berperan sebagai sinyal transduksi. Setelah ligan berikatan dengan reseptor ekstraseluler akan maka reseptor akan teraktivasi. Sinyal ini akan diteruskan pada beberapa jalur

selanjutnya terutama jalur RAS-RAF-MEK-ERK atau MAPK, PI3K-AKTmTOR atau JAK-STAT. Jalur ini mendorong transkripsi gen dan gangguan siklus sel mengakibatkan peningkatan proliferasi sel dan angiogenesis, menghambat apoptosis dan perubahan kapasitas migrasi, adesi dan invasi (Lantuejoul S *et al.*, 2013).

Mutasi dari gen EGFR telah diketahui dan mutasi umumnya terjadi akibat delesi pada exon 19 dan missubstitusi L585R pada posisi 858 dimana leusin digantikan oleh arginin. Beberapa dari mutasi ini akan mendorong peningkatan aktivitas tirosin kinase dan selanjutnya sensitif terhadap terapi target sedangkan yang lainnya meningkatkan ketahanan sel terhadap terapi tyrosine kinase inhibitors (TKIs) (Chan BA *et al.*, 2015)

Terapi anti kanker yang sedang berkembang saat ini adalah usaha untuk menghambat kerja EGFR, salah satu diantaranya adalah *tyrosine kinase inhibitor* (TKI) yang bekerja pada region intraseluler, prinsip kerja TKI dalam menghambat EGFR adalah berkompetisi dengan ATP untuk berikatan dengan domain intraseluler EGFR tirosin kinase katalitik sehingga menghambat proliferasi sel kanker dan menghambat angiogenesis tumor (Ettinger DS *et al.*, 2015).

Berbagai penelitian menunjukkan kondisi klinis seperti adenokarsinoma dan karsinoma bronkoalveolar, perempuan, bukan perokok dan ras Asia serta mutasi yang paling sering terjadi di ekson 19 terutama kodon 746-750 (45%-50%) dan mutasi penggantian asam amino leusin dengan arginin di kodon 858 (L858r) di ekson 21 (35%-45%) akan memberikan respon terapi yang lebih baik dengan pemberian terapi target golongan EGFR-TKI (Lakhai WSS *et al.*, 2005).

Status mutasi EGFR merupakan faktor penting pada pasien NSCLC dalam hal respon klinis terhadap terapi target EGFR-TKI. Serangkaian uji coba terkontrol secara acak (RCT) fase III telah menunjukkan bahwa pasien dengan NSCLC mutasi EGFR yang menerima terapi target EGFR-TKI memiliki tingkat respon objektif yang lebih tinggi, progresi free survival (PFS) yang lebih lama, kualitas hidup yang lebih baik dibandingkan kelompok yang menerima kemoterapi standar. Status mutasi EGFR yang saat ini diperiksa sebagai pertimbangan memberikan terapi EGFR-TKI pada pasien NSCLC terbatas pada mutasi ekson 18, 19,20, dan ekson 21. Hal ini dikarenakan domain EGFR yang dapat dihambat oleh terapi target EGFR-TKI terbatas pada domain ekson 18,19,20, dan ekson 21 (Zhang *et al.*, 2014)..

Studi yang dilakukan baru-baru, analisa gabungan dari dua studi klinis acak multisenter (LUX-Lung 3 dan LUX-Lung 6) membandingkan kemoterapi lini pertama pada pasien dengan NSCLC mutasi EGFR dengan afatinib dan TKI generasi kedua. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien dengan *EGFR* 19 del yang menerima pengobatan afatinib memiliki OS yang jauh lebih lama dibandingkan dengan mereka yang diobati dengan kemoterapi berbasis platinum. Sebaliknya, pasien dengan mutasi L858R menunjukkan OS yang lebih lama pada kelompok kemoterapi dibandingkan pada kelompok pengobatan afatinib, meskipun perbedaannya tidak bermakna secara statistik. Dengan demikian, para peneliti menyimpulkan bahwa tumor dengan *EGFR* mutasi 19 del dan L858R dapat dianggap sebagai dua penyakit berbeda yang memerlukan strategi pengobatan berbeda. Kesimpulan ini menimbulkan kontroversi besar mengenai

hal-hal berikut: (1) apakah tumor dengan *EGFR* mutasi 19 del dan L858R memang dua penyakit yang berbeda; (2) apakah EGFR-TKI generasi pertama dapat mencapai hasil yang sama dengan afatinib pada pasien yang mengalami *EGFR* mutasi 19 del atau L858R; dan (3) apakah heterogenitas genetik pasien NSCLC dengan dua genotipe terkait dengan respon klinis yang berbeda terhadap EGFR-TKI. Memberikan jawaban atas kontroversi atau pertanyaan ini akan membantu mengoptimalkan strategi pengobatan individual untuk NSCLC tingkat lanjut (Zhang *et al.*, 2014)..

Di RSUP Dr. Sardjito penggunaan terapi Tirosin kinase inhibitor lini pertama pada pasien NSCLC jenis adenokarsinoma mutasi *Epidermal growth factor receptor* ekson 19 dan 21 telah berlangsung selama 4 tahun, namun belum diketahui kesintasan hidup. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimanakah perbandingan angka tahan hidup pasien yang mendapat EGFR-TKI pada NSCLC jenis adenokarsinoma mutasi gen EGFR ekson 19 dan 21.

B. Rumusan Masalah

Berdasar latar belakang yang telah dipaparkan, maka diajukan perumusan masalah sebagai berikut :

Bagaimanakah perbandingan kesintasan hidup pasien NSCLC jenis adenokarsinoma dengan mutasi gen EGFR ekson 19 dan 21 yang mendapat terapi EGFR-TKI lini pertama?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbandingan kesintasan hidup pasien NSCLC jenis adenokarsinoma dengan mutasi gen EGFR ekson 19 dan 21 yang mendapat terapi EGFR-TKI lini pertama.

D. Manfaat Penelitian

- a. Bagi penderita : mendapat informasi mengenai mutasi fusi gen EGFR ekson 19 atau 21 sebagai faktor prognostik, angka harapan hidup, kualitas hidup pasien kanker paru yang mendapatkan terapi *inhibitor Tyrosine kinase* lini pertama.
- b. Bagi peneliti : memberikan informasi dalam memprediksi angka ketahanan hidup pasien NSCLC dengan mutasi EGFR berdasarkan mutasi gen ekson 19 dan 21.
- c. Bagi pengembangan ilmu pengetahuan : mengetahui angka ketahanan hidup pasien NSCLC yang mendapat terapi target EGFR-TKI lini pertama berdasarkan mutasi EGFR ekson 19 dan 21.

E. Keaslian Penelitian

Daftar penelitian mengenai kesintasan hidup pada pasien NSCLC mutasi gen EGFR ekson 19 dan 21 dapat dilihat pada tabel di bawah ini.

Tabel 1. Penelitian mengenai Kesintasan Hidup pada pasien NSCLC

No	Peneliti	Judul Penelitian	Metode Penelitian	Hasil Penelitian
1.	Victor Lee <i>et al</i> (2013)	<i>Association of Exon 19 and 21 EGFR Mutation Pattern with Treatment Outcome after First-Line Tyrosine Kinase Inhibitor in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer</i>	<i>Cohort-retrospective</i>	<i>Kesintasan bebas progresi pasien dengan mutasi ekson 19 delesi kodon L747-P753 lebih rendah dibanding delesi kodon E746. Kesintasan bebas progresi pasien dengan mutasi ekson 21 kodon L858R lebih rbaik dibanding mutasi kodon L861R/L861Q</i>
2.	Jiang Yong <i>et al</i> (2016)	<i>Clinical outcomes of EGFR-TKI treatment and genetic heterogeneity in lung adenocarcinoma patients with EGFR mutations on exons 19 and 21</i>	<i>Cohort-retrospective</i>	<i>Pasien dengan mutasi EGFR 19 del menunjukkan kesintasan bebas progresi lebih lama dan tingkat respon keseluruhan lebih tinggi dibandingkan dengan mereka dengan mutasi L858R.</i>
3.	Bo Zhang <i>et al</i> (2018)	<i>Complex epidermal growth factor receptor mutations and their responses to tyrosine kinase inhibitors in previously untreated advanced lung adenocarcinomas: Complex Mutations and Response to TKIs</i>	<i>Cohort-retrospective</i>	<i>Terapi EGFR-TKI efektif pada pasien dengan mutasi Del-19 + 21L858R, mutasi atipikal Del-19 / 21L858R +, dan mutasi ganda atipikal tetapi kurang efektif pada pasien dengan resistansi obat primer.</i>
4.	Riley <i>et al</i> (2006)	<i>Clinical course of patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth factor receptor exon 19 and exon 21 mutations treated with gefitinib or erlotinib.</i>	<i>Cohort-retrospective</i>	<i>Mutasi EGFR pada ekson 19 atau 21 berkorelasi dengan faktor-faktor klinis yang memprediksi respons terhadap gefitinib dan erlotinib. Mutasi EGFR ekson 19 memiliki median angka harapan hidup lebih lama dibandingkan pasien dengan mutasi EGFR L858R.</i>