

PERBEDAAN FAKTOR RISIKO PENDERITA ADENOKARSINOMA PARU DENGAN MUTASI EGFR DAN NON MUTASI EGFR

Felicia Angga Putriani¹, Fathur Nur Kholis², Yosef Purwoko³

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staf Pengajar Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³Staf Pengajar Ilmu Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang: Kanker paru merupakan penyakit keganasan dengan angka mortalitas tertinggi di dunia, yaitu sebesar 1.590.000 kematian di tahun 2012. Di Indonesia, kanker paru menempati peringkat ke-3 penyakit kanker terbanyak. Adenokarsinoma merupakan jenis kanker paru dengan jumlah kejadian terbanyak, yaitu 40% dari seluruh kanker paru. Faktor risiko terjadinya kanker paru meliputi umur, merokok, terpapar oleh polusi udara di rumah atau tempat kerja, dan mempunyai riwayat keluarga dengan kanker paru. Kanker paru jenis adenokarsinoma sangat erat terkait dengan mutasi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), yaitu 15-20% dari kasus adenokarsinoma paru. **Metode:** Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional* dengan mengambil data dari rekam medik pasien RSUP Dr. Kariadi Semarang yang didiagnosis adenokarsinoma paru. Data tersebut kemudian disusun dan dilakukan analisis statistik dengan uji *chi-square* dan uji regresi logistik terkait hubungan faktor risiko terhadap mutasi EGFR. **Hasil:** Dari 97 sampel penderita adenokarsinoma paru, didapatkan 36 subjek dengan mutasi EGFR (37,1%) dan 61 subjek non mutasi EGFR (62,9%). Terjadinya mutasi EGFR berhubungan dengan jenis kelamin perempuan ($p = 0,009$) dan non perokok ($p = 0,028$). Tidak ada hubungan bermakna antara mutasi EGFR dengan faktor umur ($p = 0,667$), paparan pekerjaan ($p = 0,418$), dan riwayat keluarga ($p = 0,371$). Dari uji multivariat, didapatkan hasil bahwa jenis kelamin perempuan merupakan faktor paling berisiko terhadap kejadian mutasi EGFR ($p = 0,010$). **Simpulan:** Terdapat perbedaan faktor risiko pada penderita adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR dan non mutasi EGFR. Kelompok dengan jenis kelamin perempuan dan non perokok lebih berisiko terhadap terjadinya adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR, sedangkan kelompok dengan jenis kelamin laki-laki dan perokok lebih berisiko terhadap terjadinya adenokarsinoma paru non mutasi EGFR.

Kata Kunci : Adenokarsinoma paru, faktor risiko, mutasi EGFR

ABSTRACT

DIFFERENCE OF LUNG ADENOCARCINOMA RISK FACTORS IN EGFR MUTATION AND NON EGFR MUTATION

Background : Lung cancer is the most common cause of death from cancer worldwide, amounting to 1.590.000 deaths in 2012. It is reported as the third most common cancer in Indonesia. Adenocarcinomas are the most common type of lung cancer which took up to 40% from lung cancer cases. Lung cancer risk factor includes age, smoking, air pollution, and family history. Mutations in *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) have been discovered in association with some lung cancers. A significant proportion (15-20%) of

patients with lung adenocarcinoma have EGFR activating mutations. **Methods** : A cross-sectional design was performed in this study by collecting data from medical records of RSUP Dr. Kariadi Semarang patients which has lung adenocarcinoma. Chi-square and logistic regression test was performed to analyze the relation between risk factors and EGFR mutation. **Result** : From 97 sample of patients with lung adenocarcinoma, 36 had EGFR mutations (37,1) and 61 had no EGFR mutation (62,9%). EGFR mutations were associated with female gender ($p = 0,009$) and non-smoker ($p = 0,028$). EGFR mutation did not corelate with age ($p = 0,667$), occupational exposure ($p = 0,418$), and family history ($p = 0,371$). In multivariate analysis, female have been shown to have a greater risk of developing EGFR mutation. **Conclusion** : There are differences in risk factor of lung adenocarcinoma with and without EGFR mutation. Female and non-smoker are more susceptible towards mutation, while male and smoker have a lower risk of mutation.

Keywords : Lung adenocarcinoma, risk factor, EGFR mutation

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan penyakit keganasan dengan angka mortalitas tertinggi di dunia, yaitu sebesar 1.590.000 kematian di tahun 2012 (*World Health Organization*, 2014). Menurut data *GLOBOCAN (International Agency for Research on Cancer)* tahun 2012, kanker paru tidak hanya merupakan jenis kanker dengan kasus baru tertinggi dan penyebab utama kematian akibat kanker pada penduduk laki-laki, namun kanker paru juga memiliki persentase kasus baru cukup tinggi pada penduduk perempuan, yaitu sebesar 13,6% dan kematian akibat kanker paru sebesar 11,1%. Di Indonesia, kanker paru menempati peringkat ke-3 penyakit kanker terbanyak. Kanker paru masuk dalam 10 besar penyakit neoplasma ganas pada pasien rawat inap dan rawat jalan di rumah sakit di Indonesia.¹

Kanker paru terbagi menjadi dua jenis yaitu kanker paru karsinoma sel kecil (*Small Cell Lung Cancer/ SCLC*) dan kanker paru karsinoma non-sel kecil (*Non-Small Cell Lung Cancer/ NSCLC*). Sekitar 80-85% pasien yang terdiagnosa kanker paru merupakan kasus kanker paru karsinoma non-sel kecil (NSCLC), yang dikategorikan dalam tiga subtipe berdasarkan histologisnya, yaitu karsinoma sel skuamosa, adenokarsinoma, dan karsinoma sel besar.² Dari ketiga subtipe tersebut, adenokarsinoma merupakan jenis kanker paru dengan jumlah kejadian terbanyak, yaitu 40% dari seluruh kanker paru.³ Penelitian menunjukkan bahwa faktor risiko kejadian kanker paru terkait beberapa faktor, antara lain adalah umur, merokok dan terpapar oleh asap rokok, terpapar oleh polusi udara di rumah atau tempat kerja seperti radon atau asbestos, dan mempunyai riwayat keluarga yang

berkaitan dengan kanker paru (*Centers for Disease Control and Prevention*).

Kanker paru khususnya jenis adenokarsinoma juga sangat erat terkait dengan mutasi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), yaitu 15-20% dari kasus adenokarsinoma paru.⁴ Namun, di Indonesia, khususnya di Semarang, belum pernah dilakukan penelitian untuk mengetahui perbedaan faktor risiko adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR dan adenokarsinoma paru non mutasi EGFR. Oleh karena itu, peneliti melakukan penelitian mengenai hal tersebut, dengan harapan dapat meningkatkan pencegahan kejadian kanker paru khususnya jenis adenokarsinoma dan membantu penegakan diagnosis dan penatalaksanaan adenokarsinoma paru.

Dari latar belakang permasalahan diatas, peneliti ingin melakukan penelitian tentang perbedaan faktor risiko penderita adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR dan non mutasi EGFR.

METODE PENELITIAN

Desain dan Sampel Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan rancangan *cross-sectional* dengan mengambil data dari rekam medik pasien RSUP Dr. Kariadi

Semarang yang didiagnosis adenokarsinoma paru dengan kriteria :

- Kriteria inklusi : Semua pasien adenokarsinoma paru yang tercatat dalam data rekam medik di RSUP Dr. Kariadi Semarang pada tahun 2014 – 2016.
- Kriteria eksklusi : Data pasien yang tidak lengkap pada catatan medik.

Analisis Data

Data yang diperoleh diolah dengan program komputer dan dianalisis dengan uji *chi square* dan uji regresi logistik terkait hubungan faktor risiko terhadap mutasi EGFR dan dikatakan bermakna bila $p < 0.05$.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1. Karakteristik subjek

Variabel	F	%
Mutasi EGFR		
Mutasi	36	37,1
Non mutasi	61	62,9
Jenis kelamin		
Perempuan	35	36,1
Laki-laki	62	63,9
Umur		
< 40	6	6,2
≥ 40	91	93,8
Paparan pekerjaan		
Ya	29	29,9

Tidak Riwayat keluarga	68	70,1	perempuan berjumlah 35 orang (36,1%), sedangkan laki-laki 62 orang (63,9%). Terdapat 6 orang berusia <40 tahun (6,2%) dan 91 orang berusia ≥ 40 (93,8%). Sebanyak 29 orang terdapat paparan pekerjaan terhadap zat karsinogen (29,9%), sedangkan 68 orang tidak didapatkan paparan (70,1%). Hanya 1 orang yang memiliki riwayat keluarga dengan penyakit keganasan, khususnya kanker paru (1%), sedangkan 96 orang lainnya tidak didapatkan riwayat keluarga (99%). Terdapat subjek non perokok sebanyak 59 orang (60,8%) dan subjek perokok sebanyak 38 orang (39,2%).
Ya	1	1,0	
Tidak Merokok	96	99,0	
Non perokok	59	60,8	
Perokok	38	39,2	

Penelitian ini menggunakan subjek penelitian sebanyak 97 catatan medik (CM) pasien. Semua subjek penelitian adalah CM pasien adenokarsinoma paru. Didapatkan 36 subjek dengan mutasi EGFR (37,1%) dan 61 subjek non mutasi EGFR (62,9%). Subjek berjenis kelamin

Tabel 2. Hubungan faktor risiko terhadap mutasi EGFR

Variabel	Mutasi EGFR				p
	Mutasi		Non Mutasi		
	n	%	n	%	
Jenis kelamin					
Perempuan	19	52,8	16	26,2	0,009 ^{Y*}
Laki-laki	17	47,2	45	73,8	
Umur					
< 40	3	8,3	3	4,9	0,667 [‡]
≥ 40	33	91,7	58	95,1	
Paparan pekerjaan					
Ya	9	25,0	20	32,8	0,418 ^Y
Tidak	27	75,0	41	67,2	
Riwayat keluarga					
Ya	1	2,8	0	0	0,371 [‡]
Tidak	35	97,2	61	100	

Merokok

Bukan perokok	27	75	32	52,5	0,028 ^{¥*}
Perokok	9	25	29	47,5	

Keterangan : * Signifikan; [¥] Pearson chi square; [‡] Fisher's exact

Dari tabel tersebut, yang memiliki nilai $p < 0,05$ adalah jenis kelamin ($p = 0,009$) dan merokok ($p = 0,028$), sehingga jenis kelamin dan merokok disebut signifikan atau terdapat hubungan yang bermakna terhadap mutasi EGFR. Sedangkan pada faktor umur, paparan pekerjaan, dan riwayat keluarga memiliki $p > 0,05$ sehingga tidak signifikan atau tidak memiliki hubungan bermakna terhadap mutasi EGFR.

Tabel 3. Hasil uji multivariat regresi logistik terhadap mutasi EGFR

Variabel	p	OR	95% CI
Jenis kelamin	0,010*	3,143	1,319 – 7,489
Merokok	0,178	1,957	0,737 – 5,196

Keterangan : * Signifikan

Jenis kelamin perempuan merupakan faktor yang paling berisiko terhadap mutasi EGFR, sedangkan non perokok bukan merupakan faktor yang paling berisiko terhadap mutasi EGFR.

DISKUSI

Pada penelitian ini didapatkan 97 sampel pasien dengan diagnosis

adenokarsinoma paru, yang didapatkan dari data rekam medik RSUP Dr. Kariadi Semarang. Dari 97 sampel yang diteliti, terdapat 36 penderita dengan mutasi EGFR (37,1%) dan 61 penderita non mutasi EGFR (62,9%). Hal ini sesuai dengan penelitian Oktaviyanti (2015) yang menyatakan bahwa terdapat mutasi gen EGFR pada penderita adenokarsinoma paru sebanyak 34% dari sampel yang diperiksa.⁵

Dalam penelitian ini, hubungan faktor risiko terjadinya adenokarsinoma paru terhadap mutasi EGFR tampak bahwa mutasi EGFR lebih banyak ditemukan pada perempuan, yaitu 52,8%, dibandingkan dengan penderita laki-laki yang hanya 47,2% ($p = 0,009$). Hal ini sesuai dengan penelitian Allan R Li, dkk (2008) yang menyatakan bahwa perempuan yang menderita kanker paru lebih banyak mengalami mutasi EGFR daripada laki-laki.⁶ Hal ini disebabkan karena hormon estrogen tidak hanya berpengaruh pada diferensiasi dan maturasi sel normal paru, namun juga berpengaruh

pada tumbuhnya sel kanker paru dan aktivasi EGFR.⁷

Apabila dilihat dari kebiasaan merokok, mutasi EGFR lebih banyak terjadi pada penderita yang tidak merokok, yaitu 75%, dibandingkan dengan penderita yang merupakan perokok aktif yang hanya 25% ($p=0,028$). Hal ini sesuai dengan penelitian Allan R Li, dkk (2008) yang menyatakan bahwa sebagian besar pasien adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR tidak pernah merokok (17 dari 29, 59%), dibandingkan dengan yang merokok yaitu hanya 41%.⁶ Hal ini menunjukkan bahwa meskipun merokok merupakan salah satu faktor risiko yang penting untuk terjadinya kanker paru, orang yang tidak merokok pun juga dapat terkena penyakit kanker paru, termasuk jenis adenokarsinoma paru. Kebiasaan merokok bukan merupakan penyebab mutasi EGFR, sehingga adanya mutasi pada gen EGFR dapat menjadi petanda kanker paru yang berhubungan dengan non perokok (*non-smoking-associated lung cancer*).

Menurut faktor usia, mutasi EGFR pada penderita adenokarsinoma paru yang berumur <40 tahun hanya 3 sampel (8,3%), sedangkan mutasi EGFR pada penderita adenokarsinoma paru yang berumur ≥ 40 tahun yaitu 33 sampel (91,7%), dengan $p=0,667$. Hal ini sesuai dengan penelitian

Tsuyoshi Ueno, dkk (2012) yang menyatakan bahwa hanya 30% penderita adenokarsinoma paru yang berumur <45 tahun mengalami mutasi EGFR, sedangkan pada penderita berumur >65 tahun terdapat 70% mengalami mutasi EGFR.⁸ Hal ini sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa usia berpengaruh pada terjadinya onkogenesis, dimana bertambahnya usia seseorang akan menyebabkan terakumulasinya perubahan genetik yang berdampak pada penurunan fungsi *stem cell* / sel induk. Pada individu normal, sel induk memiliki kemampuan sebagai pertahanan atau *barrier* terhadap pertumbuhan tumor dengan cara menciptakan lingkungan yang tidak kondusif untuk terjadinya mutasi gen. Seiring bertambahnya usia, fungsi sel induk juga akan menurun sehingga terjadi peningkatan risiko kejadian mutasi gen, termasuk gen EGFR.⁹

Pada penelitian ini, didapatkan data bahwa adenokarsinoma paru baik dengan mutasi EGFR maupun non mutasi EGFR, lebih banyak didapatkan pada penderita yang tidak memiliki paparan pekerjaan terhadap zat karsinogen ($p=0,418$). Hal ini tidak sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa paparan pekerjaan merupakan faktor risiko kejadian mutasi EGFR. Ketidaksesuaian data penelitian dengan

teori disebabkan karena kurang lengkapnya data pada catatan medik pasien.

Dalam penelitian ini, tidak didapatkan hubungan faktor risiko riwayat keluarga terhadap terjadinya mutasi EGFR, dimana pada mutasi EGFR lebih banyak terdapat pada penderita yang tidak memiliki riwayat keluarga dengan penyakit kanker paru, begitu juga dengan non mutasi EGFR yang lebih banyak didapatkan pada penderita yang tidak memiliki riwayat keluarga dengan kanker paru. Hal ini tidak sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa riwayat keluarga berhubungan dengan mutasi EGFR.

Faktor usia, paparan pekerjaan, dan riwayat keluarga merupakan faktor risiko terjadinya kanker paru. Namun pada penelitian ini didapatkan bahwa tidak ada hubungan antara ketiga faktor tersebut dengan mutasi gen EGFR.

Pada uji multivariat, didapatkan hasil bahwa jenis kelamin perempuan merupakan faktor paling berisiko terhadap mutasi EGFR ($p = 0,010$), sedangkan non perokok bukan merupakan faktor yang paling berisiko terhadap mutasi EGFR ($p = 0,178$).

Keterbatasan dari penelitian ini yaitu data yang diperoleh tidak homogen dan kurang lengkapnya data catatan medik pasien adenokarsinoma paru.

Perbedaan penelitian ini dengan penelitian sebelumnya adalah pada penelitian ini jumlah sampel sebanyak 97, variabel bebas yaitu jenis kelamin, umur, riwayat keluarga, merokok, dan paparan pekerjaan, variabel terikat yaitu adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR dan non mutasi EGFR, dan tempat penelitian di RSUP Dr. Kariadi Semarang.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan faktor risiko pada penderita adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR dan non mutasi EGFR, dimana kelompok dengan jenis kelamin perempuan dan non perokok lebih berisiko terhadap terjadinya adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR, sedangkan kelompok dengan jenis kelamin laki-laki dan perokok lebih berisiko terhadap terjadinya adenokarsinoma paru non mutasi EGFR.

Saran

Perlu dilakukan penelitian dengan sampel yang homogen dan dilakukan penelitian dengan metode *cohort*. Subyek perokok dapat dibedakan menjadi perokok ringan, sedang, dan berat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bambang Hartono, Bob Susilo Kusumobroto, Sugito, Sunaryadi, Nuning Kurniasih, Boga Hardana, Evida Manulang M. Syahrul Anam D. Profil Kesehatan Indonesia 2005. Departemen Kesehatan RI. 2007;160.
2. Chouaid C, Dujon C, Do P, Monnet I, Madroszyk A, Le Caer H, et al. Feasibility and clinical impact of re-biopsy in advanced non small-cell lung cancer: A prospective multicenter study in a real-world setting (GFPC study 12-01). *Lung Cancer*. 2014;86(2):170–3.
3. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Translational Lung Cancer Research* Vol 5, No 3 (The role of Nurses and Allied Health Professionals in lung cancer and mesothelioma care). 2016.
4. Siegelin MD, Borczuk AC. Epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma. 2014;94(2):129–37.
5. Oktavianti, IK. Mutasi egfr pada pemeriksaan sitologi adenokarsinoma paru. *Berkala Kedokteran*. 2015;11:213–9.
6. Li, Allan R, et al. EGFR Mutations in Lung Adenocarcinomas. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2008;10(3):242–8.
7. Hsu L, Chu N, Kao S. Estrogen , Estrogen Receptor and Lung Cancer. 2017;1–17.
8. Ueno T, Toyooka S, Suda K, Soh J, Yatabe Y, Miyoshi S, et al. Lung Cancer Impact of age on epidermal growth factor receptor mutation in lung cancer.
9. Tezel GG, Şener E, Aydın Ç, Önder S. Prevalence of Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer in Turkish Population. 2017;(August):567–71.