



TINGKAT KETAHANAN HIDUP 2 TAHUN PASIEN ADENOKARSINOMA PARU BERDASARKAN SIFAT MUTASI GEN EGFR (*EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR*)

Muhammad Agung Wibowo Wicaksono¹, Fathur Nur Kholis², Fanti Saktini³

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran, 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

SURVIVAL RATE 2 YEARS OF LUNG ADENOCARCINOMA PATIENTS BASED ON NATURAL PROPERTIES OF EGFR (EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR) 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



Muhammad Agung Wibowo Wicaksono,
Fathur Nur Kholis, Fanti Saktini

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 correlate 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 Indonesia¹. Kanker mengakibatkan 3,45 juta kasus baru dan

1,75 juta kematian pada tahun 2012¹. Kanker paru adalah penyebab kematian terbanyak akibat kanker pada pria di negara berkembang dan negara maju². Insidens kanker paru di Asia Tenggara cukup tinggi, yaitu 2,1 per 100 000 laki-laki dan 8,9 per 100 000 perempuan³. Di Amerika Serikat diperkirakan terdapat sekitar 224.390 kasus baru dan 158.080 kematian akibat kanker paru pada tahun 2016⁴. Sekitar 58% dari semua kasus terjadi di negara berpendapatan menengah dan rendah⁵. 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). Berdasarkan tipe histologisnya dibagi menjadi 4 bagian yaitu karsinoma skuamوس sel, adenokarsinoma, karsinoma sel kecil dan karsinoma sel besar⁶.

Adenokarsinoma adalah tipe



histologis kanker paru yang paling umum⁷. Penelitian sebelumnya tingkat ketahanan hidup 5 tahun adalah 100% untuk adenokarsinoma in situ dan adenokarsinoma minimal invasif. Adenokarsinoma predisposisi primer sebesar 93,8%, adenokarsinoma musin invasif sebesar 88,8%, adenokarsinoma predominan papiler sebesar 66,7% adenokarsinoma predominan asinar sebesar 69,7%, adenokarsinoma predominan padat sebesar 43,3 %, dan untuk mikropapiler adenokarsinoma prediktif 0%. Mutasi EGFR dan KRAS terdeteksi pada 53,9% dan 13,3%⁹. Namun, di Indonesia, khususnya Semarang, belum pernah dilakukan penelitian tentang gambaran tingkat ketahanan hidup adenokarsinoma paru terhadap EGFR mutasi dan non mutasi. Oleh karena itu, peneliti melakukan penelitian mengenai hal tersebut.

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	Mutasi EGFR					
	Mutasi Delesi atau Insersi di Ekson 19		Mutasi Titik di L858r Ekson 21		Wild Type	
	n	%	n	%	n	%
Jenis kelamin						
Perempuan	8	47	9	47,3	18	26,8



Muhammad Agung Wibowo Wicaksono,
Fathur Nur Kholis, Fanti Saktini

Laki-laki	9	53	10	52,7	49	73,2
Umur						
< 40	2	11,7	1	5,2	5	7,4
≥ 40	15	88,3	18	94,8	62	92,6
Paparan pekerjaan						
Ya	2	11,7	9	47,3	22	32,8
Tidak	15	88,3	10	52,7	45	67,2
Riwayat keluarga						
Ya	1	5,8	0	0	0	0
Tidak	16	94,2	9	100	67	100
Merokok						
Tidak	15	88,2	16	84,2	35	52,2
Ya	2	11,8	3	15,8	32	47,8
Outcome						
Hidup	2	11,8	2	10,5	6	9
Meninggal	15	88,2	17	99,5	61	91

Penelitian ini menggunakan subjek penelitian sebanyak 103 CM pasien. Semua subjek penelitian adalah CM pasien adenokarsinoma paru. Jumlah pasien adenokarsinoma paru yang mengalami mutasi gen EGFR tipe delesi atau insersi ekson 19 sebanyak 17 orang(%), mutasi gen EGFR tipe titik di L8585r ekson 21 sebanyak 19 orang, dan *Wild Type* sebanyak 67 orang .Berdasarkan jenis

kelamin laki-laki 68 dan perempuan 35. Subjek penelitian memiliki rentang usia yaitu usia paling muda 22 tahun dan usia paling tua 74 tahun. Rentang lama ketahanan hidup berdasarkan bulan paling cepat 0 bulan dan paling lama 24 bulan. Pada bulan ke-24 subjek meninggal 93 dan hidup 10.

Estimasi Rata-Rata Ketahanan Hidup 2 Tahun Berdasarkan Sifat Mutasi EGFR

Tabel 2 Estimasi Rata –Rata Ketahanan Hidup 2 Tahun

EGFR	N	Meninggal		Hidup		Estimasi rata-rata	P
		Total	%	Total	%		
Mutasi delesi atau insersi ekson 19	17	15	88,2	2	11,8	9,118	
Mutasi titik di L858r ekson 21	19	17	99,5	2	10,5	6,947	0,631
<i>Wild Type</i>	67	61	91	6	9	9,03	
Total	103	93	90,3	10	9,7	8,66	



Dari tabel tersebut, tipe mutasi delesi atau insersi ekson 19 sebanyak 15 orang meninggal dan 2 orang hidup. Estimasi rata-rata ketahanan hidup tipe mutasi delesi atau insersi ekson 19 sebesar 9,118 bulan. Tipe mutasi titik di L858r ekson 21 sebanyak 17 orang meninggal dan 2 hidup. Estimasi rata-rata ketahanan hidup tipe mutasi titik di L858r ekson 21 sebesar 6,947 bulan. *Wild Type* sebanyak

61 orang meninggal dan 6 orang hidup. Estimasi rata-rata ketahanan hidup tipe mutasi wild sebesar 9,030 bulan. Pada data di atas menunjukkan p sebesar 0,631 sehingga tidak signifikan atau tidak memiliki hubungan bermakna terhadap ketahanan hidup pasien adenokarsinoma.

Uji *Log Rank* Ketahanan Hidup Berdasarkan Sifat Mutasi

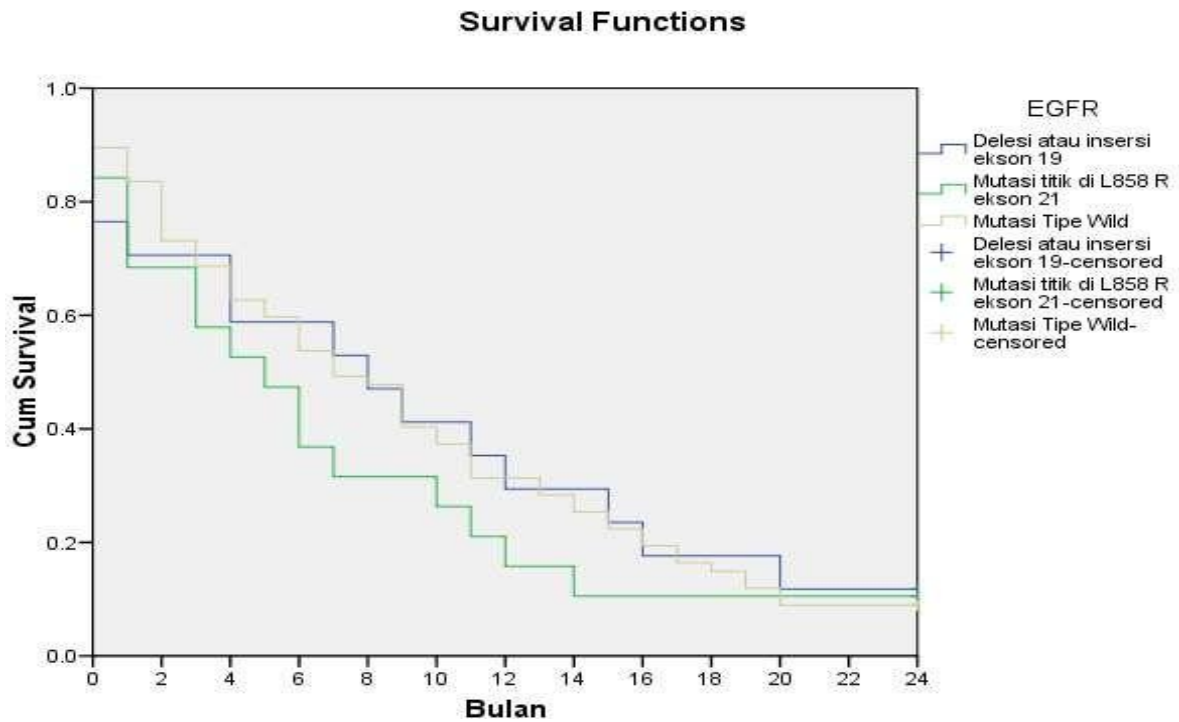
Tabel 3 Uji Log Rank Ketahanan Hidup

EGFR	Mutasi titik di L858 R ekson 21		Wild Type	
	χ^2	P	χ^2	p
Delesi atau insersi ekson 19	0,578	0,447	0,03	0,863
Mutasi titik di L858r ekson 21	–	–	0,809	0,369

Dari tabel tersebut, terdapat perbedaan yang tidak signifikan antara peluang tahan hidup kumulatif mutasi titik di L 858r ekson 21 dengan peluang tahan hidup kumulatif mutasi delesi atau insersi ekson 19 memiliki nilai $p > 0,05$ ($p=0,447$). Pada peluang tahan hidup mutasi tipe wild dengan mutasi delesi atau insersi ekson 19 terdapat perbedaan yang tidak signifikan

memiliki nilai $p > 0,05$ ($p=0,863$). Terdapat perbedaan yang tidak signifikan antara peluang tahan hidup kumulatif *Wild Type* dengan peluang tahan hidup kumulatif mutasi titik di L858r ekson 21 yang memiliki nilai $p < 0,05$ ($p=0,369$).

Kurva *Kaplan-Meier* Ketahanan Hidup Berdasarkan Sifat Mutasi



Gambar 1. Kurva Kaplan - Meier

Berdasarkan gambar, kurva Kaplan-Meier pada bulan 0 sampai dengan bulan 4 peluang ketahanan hidup tertinggi adalah mutasi tipe wild. Pada bulan 4 sampai bulan 5 ketahanan hidup tertinggi adalah mutasi tipe delesi atau insersi ekson 19. Pada bulan 5 sampai bulan 7 peluang ketahanan hidup tertinggi adalah mutasi tipe wild. Pada bulan 7 sampai bulan 8 peluang ketahanan hidup tertinggi adalah mutasi tipe delesi atau insersi ekson 19. Pada bulan 8 sampai bulan 12 peluang ketahanan hidup tertinggi adalah mutasi tipe delesi atau insersi ekson 19. Pada bulan 12 sampai bulan 13 peluang ketahanan hidup tertinggi adalah mutasi

tipe wild. Pada bulan 13 sampai bulan 16 peluang ketahanan hidup tertinggi adalah mutasi tipe delesi atau insersi ekson 19. Pada bulan 16 sampai bulan 17 peluang ketahanan hidup tertinggi adalah mutasi tipe wild. Pada bulan 17 sampai bulan 24 peluang ketahanan hidup tertinggi adalah mutasi tipe delesi atau insersi ekson 19.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan 103 sampel pasien dengan diagnosis adenokarsinoma paru, yang didapatkan dari data rekam medik RSUP Dr. Kariadi Semarang. Dari 103 sampel yang diteliti, terdapat 17 penderita dengan mutasi



Muhammad Agung Wibowo Wicaksono,
Fathur Nur Kholis, Fanti Saktini

EGFR tipe delesi atau insersi ekson 19 (16,5 %), 19 penderita dengan mutasi EGFR tipe titik di L858r ekson 21 (18,4 %), dan 67 penderita mutasi *wild type* (65 %). Hal ini sesuai dengan penelitian Xhiuzhi Zhou, dkk (2018) yang menyatakan bahwa penderita dengan mutasi EGFR tipe delesi atau insersi ekson 19 sebanyak 40 pasien (18 %), penderita dengan mutasi EGFR tipe titik sebanyak 61 pasien (33 %), dan penderita dengan *wild type* sebanyak 108 pasien (49 %) dari total pasien sebanyak 219 sampel.¹⁸ Dalam penelitian ini, tingkat ketahanan hidup pasien adenokarsinoma 2 tahun berdasarkan tipe mutasi EGFR tampak bahwa sampel yang mengalami mutasi EGFR tipe delesi atau insersi ekson 19 mempunyai angka *survival probability* sebesar 11,8 %, sedangkan sampel yang mengalami mutasi EGFR tipe mutasi titik di L858r mempunyai angka *survival probability* sebesar 10,5 %, dan yang mengalami *wild type* sebesar 9,0 %. Pada penelitian Xhiuzhi Zhou, dkk (2018) yang menyatakan bahwa *survival probability* mutasi EGFR tipe delesi atau insersi ekson 19 sebesar 80 %, pada mutasi EGFR tipe titik di L 858r ekson 21 sebesar 60 %, dan mutasi EGFR tipe *wild* sebesar 38 %.¹⁸

Estimasi rata-rata tingkat

ketahanan hidup pasien adenokarsinoma berdasarkan tipe mutasi EGFR 2 tahun tampak bahwa sampel yang mengalami mutasi EGFR tipe delesi atau insersi ekson 19 mempunyai estimasi rata-rata sebesar 9,11 bulan, yang mengalami mutasi EGFR tipe mutasi titik di L858r ekson 21 mempunyai estimasi rata-rata sebesar 6,94 bulan, dan yang mengalami mutasi EGFR tipe *wild* sebesar 9,03 bulan. Pada penelitian Xhiuzhi Zhou, dkk (2018). untuk ketahanan hidup 5 tahun yang mengatakan bahwa estimasi rata-rata ketahanan hidup 5 tahun tipe mutasi delesi atau insersi ekson 19 dan mutasi titik di L858r mempunyai estimasi rata-rata sebesar 45,7 bulan dan *wild type* mempunyai estimasi rata-rata 15,8 bulan.¹⁸ Hal ini sesuai dengan penelitian Rosell, dkk (2009) dan Yang JC, dkk (2015) bahwa pasien dengan mutasi di ekson 19 mempunyai ketahanan hidup yang lebih baik dibandingkan dengan mutasi di ekson 21.^{73,82}

Pada penelitian Minglei Zhuo (2017) tidak ada perbedaan signifikan yang ditemukan antara pasien adenokarsinoma paru mutasi delesi atau insersi ekson 19 dan mutasi L 858r yang menerima gefinitib. Kemoterapi dengan *pemetrexed* tidak memiliki dampak yang signifikan pada pasien mutasi ekson 19



Muhammad Agung Wibowo Wicaksono,
Fathur Nur Kholis, Fanti Saktini

dengan ekson 21 menurut penelitian Vanita Noronha, dkk (2017).⁸⁴

Pada uji *Log-Rank*, tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara peluang tahan hidup kumulatif mutasi titik di L 858 R ekson 21 dengan peluang tahan hidup kumulatif mutasi delesi atau insersi ekson 19 memiliki nilai $p > 0,05$ ($p=0,447$) tidak terdapat perbedaan yang signifikan. Pada peluang tahan hidup mutasi tipe wild dengan mutasi delesi atau insersi ekson 19 tidak terdapat perbedaan yang signifikan memiliki nilai $p > 0,05$ ($p=0,863$). Tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara peluang tahan hidup kumulatif mutasi tipe wild dengan peluang tahan hidup kumulatif mutasi titik di L858 R ekson 21 yang memiliki nilai $p > 0,05$ ($p=0,369$). Dalam penelitian ini, tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara tipe mutasi terhadap ketahanan hidup 2 tahun pasien adenokarsinoma paru.

Keterbatasan penelitian ini adalah tidak menganalisis data terapi yang diberikan kepada pasien, stadium adenokarsinoma pasien, dan penyakit komorbid (seperti penyakit paru obstruktif kronis, gagal jantung, dan malnutrisi) yang tidak dapat dikendalikan.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Pada penelitian ini tingkat ketahanan hidup 2 tahun pasien adenokarsinoma paru pada mutase delesi atau insersi sebesar 11,8%, pada mutase titik di L858r ekson 21 sebesar 10,5 %, dan wild *type* sebesar 9,0%. Perlu dilakukan penelitian dengan sampel yang homogen dan dilakukan penelitian dengan metode *cohort*. Subyek perokok dapat dibedakan menjadi perokok ringan, sedang, dan berat.

Saran

Untuk penelitian selanjutnya dapat menganalisis data terapi yang dapat diberikan pada pasien, stadium adenokarsinoma paru, dan mengendalikan penyakit komorbid.

DAFTAR PUSTAKA

1. Quoix E, Westeel V, Zalcman G, Milleron B. Chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2011 Dec;74(3):364–8.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(2):74–108.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J*



Muhammad Agung Wibowo Wicaksono,
Fathur Nur Kholis, Fanti Saktini

- Clin. 2016;66(1):7–30.
4. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J cancer*. 2015 Nov;137(9):2060–71.
 5. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011 Feb;6(2):244–85.
 6. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK et al. Pathology and genetics: tumours of the lung, pleura, thymus and heart. *Pathol Genet tumours lung, pleura, thymus Hear*. 2004;
 7. Herbst RS, Sandler AB. Overview of the current status of human epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2004 Dec;6 Suppl 1:S7–19.
 8. Zugazagoitia J, Enguita AB, Nuñez JA, Iglesias L, Ponce S. The new IASLC/ATS/ERS lung adenocarcinoma classification from a clinical perspective: current concepts and future prospects. *J Thorac Dis [Internet]*. 2014 Oct 1;6(Suppl 5):S526–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4209392/>
 9. Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J cancer*. 2006 Jan;118(2):257–62
 10. Gupta S, Hassan S, Bhatt VR, Abdul Sater H, Dilawari A. Lung cancer trends: smoking, obesity, and sex assessed in the Staten Island University's lung cancer patients. *Int J Gen Med [Internet]*. 2014 Jul 2;7:333–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4085324/>