

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **I.1. Latar Belakang**

Kanker paru merupakan penyebab utama kematian terkait kanker pada pria dan wanita di Amerika Serikat, dan *median 5-year survival rate* di seluruh dunia pada kanker paru-paru sebesar 5%.<sup>1</sup> Berdasarkan data Globocan 2018, di Indonesia, proporsi kanker paru lebih banyak diderita oleh laki-laki (68%) dan wanita (32%), dimana pada laki-laki kanker paru merupakan kanker peringkat pertama terbanyak (19,4%), dan peringkat kelima terbanyak (6%) pada wanita, dan peringkat ketiga terbanyak dalam hal insiden dan angka kematian pada kedua gender. Kanker paru ini diamati terjadi pada usia 20-85 tahun lebih, dengan proporsi tertinggi pada usia 40-70 tahun.<sup>2</sup>

Kanker paru-paru dibagi menjadi 2 kategori besar berdasarkan gambaran histologis: Kanker Paru Karsinoma Sel Kecil (**KPKSK**) dan Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (**KPKBSK**), yang masing-masing merupakan 15% dan 85% kasus kanker paru. Sebagian besar pasien dengan KPKBSK didiagnosis pada stadium lanjut dan tidak dapat dioperasi (stadium IIIB atau IV). Jika tidak diobati, pasien dengan KPKBSK memiliki kelangsungan hidup rata-rata kurang dari 6 bulan. Regimen pengobatan standar awal umumnya terdiri dari agen doublet platinum dan takson. Pada sebuah studi terhadap 1.207 pasien dengan KPKBSK stadium lanjut, pengobatan dengan salah satu dari 4 doublets memberikan hasil yang sama dalam hal respon radiologis (19%) dan *overall survival* (OS; 7,9 bulan).<sup>3</sup> Salah satu strategi pengobatan yang menjanjikan untuk meningkatkan

kelangsungan hidup pada pasien KPKBSK stadium lanjut yaitu dengan melibatkan penargetan *epidermal growth factor receptor* (EGFR).

Pada tahun 1986, Stanley Cohen memenangkan Hadiah Nobel atas penemuan *Epidermal Growth Factor*.<sup>4</sup> Reseptornya diisolasi pada tahun 1988 ketika Mendelsohn dan rekannya pertama kali menyarankan EGFR sebagai target terapi antikanker.<sup>5</sup> Pada Mei 2004, 2 studi penting menunjukkan adanya korelasi antara mutasi somatik pada domain kinase EGFR dan respon yang kuat pada KPKBSK stadium lanjut terhadap EGFR *tyrosine kinase inhibitor* (TKI). Studi penting ini membuka babak baru *targeted therapy* dan paradigma pengobatan baru pada tatalaksana pengobatan KPKBSK stadium lanjut.<sup>6</sup>

Saat ini ada beberapa EGFR-TKI seperti gefitinib, erlotinib, afatinib yang disetujui di seluruh dunia untuk pengobatan KPKBSK stadium lanjut dengan mutasi EGFR positif. Gefitinib dan Erlotinib adalah EGFR-TKI generasi pertama oral yang bersifat *reversible*. Gefitinib dan erlotinib bekerja pada tempat pengikatan ATP untuk memblokir aktivasi sinyal yang diinduksi oleh EGFR. Sedangkan afatinib adalah EGFR-TKI generasi kedua oral yang bersifat *irreversible*. Afatinib dikembangkan sebagai respons terhadap resistensi generasi pertama.<sup>7</sup>

Beberapa penelitian yang membandingkan kemanjuran Gefitinib, Erlotinib, dan Afatinib pada mortalitas dan *progression-free survival* pasien adenokarsinoma paru menunjukkan hasil yang bertentangan, sebagai contoh *Fujiwara et al*<sup>8</sup> melakukan studi retrospektif yang membandingkan efikasi Gefitinib, Erlotinib dan Afatinib pada pasien KPKBSK di Jepang dan *Cuevas et al*<sup>9</sup> melakukan studi retrospektif yang membandingkan efikasi Gefitinib, Erlotinib, dan Afatinib pada

pasien pasien KPKBSK di Spanyol. Kedua studi tersebut menunjukkan hasil yang berbeda.

Saat ini terdapat sedikit penelitian serupa pada populasi Asia Tenggara yang kemungkinan memiliki karakteristik mutasi EGFR yang berbeda dibandingkan dengan populasi Asia Timur, Eropa dan Amerika.<sup>10</sup> Penggunaan TKI generasi 1 ( Gefitinib, Erlotinib) dan Generasi 2 ( Afatinib ) sudah menjadi standar terapi untuk KPKBSK jenis adenokarsinoma paru dengan mutasi gen EGFR positif di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Sementara TKI generasi 2 mulai digunakan di RS Dr. Soetomo Surabaya sejak tahun 2017. Maka penelitian ini dilakukan untuk membandingkan efektivitas gefitinib, erlotinib, dan afatinib pada pasien KPKBSK stadium lanjut dengan mutasi EGFR pada populasi Indonesia yang mewakili populasi Asia Tenggara.

## **1.2. Rumusan Masalah**

Apakah ada perbedaan efikasi penggunaan TKI generasi 1 dan 2 yang digunakan sebagai terapi lini pertama pada pasien adenokarsinoma paru EGFR mutasi positif ?

### **1.3. Tujuan Penelitian:**

#### **1.3.1. Tujuan umum:**

Menganalisis perbedaan efikasi penggunaan TKI generasi 1 dan 2 yang digunakan sebagai terapi lini pertama pada pasien adenokarsinoma paru EGFR mutasi positif.

#### **1.3.2. Tujuan khusus:**

1. Mendapatkan nilai efektifitas (*progression free survival dan overall survival*) EGFR TKI generasi 1 dan 2 pada adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR positif.
2. Mendapatkan insidensi efek samping beserta derajatnya.
3. Mendapatkan angka dan derajat toksisitas non-hematologik (*skin rash, stomatitis, diare dan paronochia*) akibat pemberian EGFR TKI.

### **1.4. Manfaat penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat bagi ilmu pengetahuan**

1. Memberikan informasi tentang pemilihan terapi EGFR TKI berdasarkan efikasi masing-masing generasi EGFR TKI
2. Memberikan informasi tentang efek samping terapi masing-masing jenis EGFR TKI.

#### **1.4.2 Manfaat bagi pelayanan kesehatan**

1. Mendapatkan data efikasi ke 3 jenis obat EGFR TKI (Generasi 1 dan 2) yang digunakan sebagai terapi lini pertama.
2. Memberikan informasi kepada klinisi mengenai efikasi penggunaan EGFR TKI generasi 1 dan 2 sebagai terapi lini pertama pada KPKBSK sehingga

dapat memberikan terapi yang lebih tepat berdasarkan kondisi yang disandang.

#### **I.4.3 Manfaat bagi subjek penelitian**

1. Untuk kepentingan penderita kanker yang akan datang, mendapatkan terapi yang sesuai.
2. Memberikan informasi kepada pasien KPKBSK tentang efek samping berdasarkan jenis EGFR TKI.