

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kanker paru merupakan jenis kanker yang mempunyai angka estimasi kematian paling tinggi di antara jenis kanker lainnya pada pasien laki-laki dan perempuan di Amerika Serikat. Kanker paru juga merupakan jenis kanker yang mempunyai perkiraan kasus baru tertinggi nomor dua di dunia pada pria dan wanita di Amerika Serikat (American Cancer Society, 2019). Untuk kasus di Indonesia, menurut data yang diperoleh dari GCO (Global Cancer Observatory), pada tahun 2018 kanker paru merupakan jenis kanker dengan kasus baru nomor tiga tertinggi yaitu 8,6% (30.023 kasus). Kanker paru juga merupakan jenis kanker penyebab kematian tertinggi yaitu 12,6% (26.095 kasus) (WHO, 2018).

Kanker adalah suatu kelompok untuk banyak penyakit berbeda yang mempunyai karakterisasi yaitu pertumbuhan sel yang tidak terkontrol, invasi jaringan lokal, dan metastasis jauh (Cordes *et al.*, 2020). Sel normal akan melakukan perkembangbiakan apabila dibutuhkan dan diperintahkan oleh tubuh. Sel normal tersebut juga akan mati apabila sudah tidak dibutuhkan oleh sebuah tubuh. Yang terjadi pada kanker adalah kanker terbuat dari sel-sel yang tidak teratur yang tetap berkembang biak meskipun tidak dibutuhkan oleh tubuh (Kashf *et al.*, 2018). Sebuah sel normal dapat menjadi sel kanker apabila oleh berbagai sebab terjadi ketidakseimbangan antara fungsi onkogen (bibit sel kanker) dengan gen tumor supresor dalam proses tumbuh dan kembangnya sebuah sel. Perubahan atau mutasi gen yang menyebabkan terjadinya hiperekspresi onkogen dan/atau kurang atau hilangnya fungsi gen tumor supresor menyebabkan sel tumbuh dan berkembang tak terkendali (PDPI, 2018).

Kanker paru adalah kejadian kanker yang dimulai pada sel-sel yang menyusun paru-paru, biasanya berkembang dari sel-sel yang melapisi saluran napas dan sel-sel yang berada di dekat kelenjar lendir (Kashf *et al.*, 2018; Scott, 2020).

Kanker paru diklasifikasikan menjadi kanker paru sel kecil (*small cell lung carcinoma*, SCLC) dan kanker paru bukan sel kecil (*non-small cell lung carcinoma*, NSCLC) (Sweetman *et al.*, 2014). NSCLC merupakan jenis kanker paru yang paling sering didiagnosis pada pasien kanker paru, yaitu 80%, sementara SCLC adalah 20% (Sweetman *et al.*, 2014; Adams *et al.*, 2020). Mutasi sering ditemukan pada pasien NSCLC. Mutasi adalah perubahan yang terjadi terhadap urutan DNA pada suatu sel. Mutasi yang paling sering terjadi adalah overekspresi EGFR (*epidermal growth factor receptor*), yang terjadi pada 10-35% pasien NSCLC dengan mutasi yang paling sering terjadi adalah di exon 19 atau 21 (Naylor *et al.*, 2016; Adams *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2020). Mutasi pada exon 19 atau 21 tersebut akan mengaktivasi domain tirosin kinase pada EGFR (Zhang *et al.*, 2016). Mutasi EGFR NSCLC pada pasien Asia kejadiannya lebih tinggi (50%) dibandingkan pasien kulit putih (10-15%) (Shah *et al.*, 2020). Wanita dan bukan perokok memiliki kemungkinan mutasi EGFR yang sedikit lebih tinggi (Naylor *et al.*, 2016).

Jumlah kejadian kanker paru dihubungkan dengan beberapa faktor, termasuk jenis kelamin, usia, ras, kecenderungan genetik, dan paparan terhadap zat karsinogen (Chu *et al.*, 2012). Meskipun sebagian besar dari kasus kanker paru berhubungan dengan kebiasaan merokok seseorang, sejumlah kasus kanker paru juga terjadi pada orang-orang yang tidak pernah merokok (Quigley *et al.*, 2014). Perubahan molekular pada suatu onkogen kejadiannya berbeda-beda, dipengaruhi oleh berbagai faktor, di antaranya adalah etnis, jenis kelamin, dan usia pasien (Mitsudomi, 2014).

Modalitas pengobatan yang biasa dilakukan untuk kanker paru adalah pembedahan, radiasi, dan kemoterapi (Parikh, 2019). Pasien-pasien yang didiagnosis NSCLC biasanya terdiagnosis pada stadium lanjut, stadium III atau IV (Casal-Mouriño *et al.*, 2021). Pasien dengan stadium lanjut ini kondisinya sudah tidak bisa dilakukan terapi secara pembedahan, sehingga diberikan pengobatan dengan kemoterapi platinum dobet. Namun kemoterapi merupakan obat dengan sifat sitotoksik, yaitu senyawa yang dapat mematikan sel kanker dan juga sel normal, sifat kemoterapi sitotoksik ini digunakan untuk menghambat pertumbuhan sel kanker. Namun senyawa sitotoksik bekerja secara luas sehingga sel normal dalam tubuh manusia juga terserang yang mengakibatkan efek samping yang berat (Opzoomer *et al.*, 2019). Toksisitas hematologi yang tinggi, peningkatan yang tidak terlalu tinggi pada *overall survival* (OS), dan efek samping yang toksik dari kemoterapi dapat memberikan efek yang merugikan pada kualitas hidup, yang mungkin lebih besar daripada manfaat yang diperoleh dari pengobatan (Chen *et al.*, 2013).

Perkembangan mengenai pengobatan kanker, khususnya kanker paru, telah berkembang pesat beberapa tahun belakangan ini. Pengobatan-pengobatan baru yang sedang berkembang tersebut termasuk di antaranya yaitu terapi imuno-onkologi dan terapi tertarget berdasarkan perubahan molekular. Terapi kanker paru dengan kemoterapi biasanya hanya bertujuan untuk meredakan gejala, bukan untuk meningkatkan ketahanan hidup pasien NSCLC (Wulandari *et al.*, 2021). Sementara pengobatan dengan target selektif mempunyai tujuan untuk meningkatkan ketahanan hidup pasien (Wu, *et al.*, 2018, Wulandari *et al.*, 2021).

Salah satu lini pertama pengobatan NSCLC dengan mutasi EGFR adalah afatinib, erlotinib, atau gefitinib, yang termasuk dalam golongan *tyrosine kinase inhibitor* (TKI) (Sweetman *et al.*, 2014; Adams *et al.*, 2020).

Penemuan EGFR TKI ini dianggap sebagai temuan penting dalam pengobatan kanker paru (Zhang *et al.*, 2016). Rekomendasi tatalaksana NSCLC dengan mutasi gen EGFR positif, kemoterapi lini pertama yang direkomendasikan adalah gefitinib dan erlotinib sebagai monoterapi (Kementerian Kesehatan RI, 2017). EGFR inhibitor generasi pertama, yaitu erlotinib dan gefitinib, memberikan perkembangan kelangsungan hidup yang lebih baik bila dibandingkan dengan pemberian regimen-regimen kemoterapi biasa (Adams *et al.*, 2020).

Erlotinib dan gefitinib adalah generasi pertama EGFR TKI yang terikat pada protein kinase EGFR secara reversibel dan menghambat secara selektif aktivitas tirosin kinase EGFR dengan kuat yang mengakibatkan terjadinya perubahan biologis sel (Shah *et al.*, 2020; Thomson *et al.*, 2021). EGFR TKI menghambat sinyal EGFR dengan berkompetisi dengan adenosin trifosfat (ATP) pada reseptor domain katalisis intraseluler (kinase), menghambat autofosforilasi pada domain, sehingga melemahkan aktivasi kaskade persinyalan intraseluler (Shah *et al.*, 2020). Data-data dari beberapa investigasi yang telah dilakukan menunjukkan bahwa EGFR-TKI memiliki keuntungan bila digunakan sebagai pengobatan awal untuk pasien Asia dengan adenokarsinoma paru mutan EGFR (Jiang *et al.*, 2018).

Keamanan obat menggambarkan risiko medikal terhadap pasien, yaitu penilaian klinis dan juga profil efek samping secara keseluruhan dari sebuah produk (Kluetz *et al.*, 2018). Konsep keamanan obat merupakan konsep yang komprehensif dan sangat penting dan dianggap sebagai prioritas dalam penggunaan obat (Alshammari, 2014). Sementara tolerabilitas obat menggambarkan sejauh mana efek samping berdampak kepada kesediaan pasien untuk tetap menggunakan dosis pengobatan yang sedang dijalani (Kluetz *et al.*, 2018).

Kanker metastatis tetap merupakan penyakit yang tidak bisa disembuhkan, meskipun dengan adanya peningkatan *outcome*. Sementara efikasi terapi tetap menjadi perhatian utama, perhatian terhadap toksisitas obat-obatan kanker yang dapat memengaruhi kualitas hidup, bahkan meningkatkan mortalitas non-kanker diperlukan pada penanganan kanker yang tidak bisa disembuhkan (Ribnikar *et al.*, 2021). Penelitian mengenai efikasi dari pemberian EGFR-TKI perlu dilakukan karena dengan berkembangnya berbagai macam pengobatan NSCLC dengan mutasi EGFR yang semakin luas dan banyak digunakan, erlotinib dan gefitinib yang merupakan generasi pertama EGFR-TKI hingga kini masih digunakan sebagai lini pertama penanganan NSCLC dengan mutasi EGFR.

Tujuan penelitian ini dilakukan adalah untuk menyintesis dan menganalisis erlotinib dan gefitinib yang diberikan pada pasien NSCLC, dilihat dari aspek efikasi, keamanan, dan tolerabilitas, dibandingkan dengan kemoterapi konvensional. Efikasi dari suatu pengobatan dapat dilihat dari beberapa aspek, salah satunya adalah *outcome*. *Outcome* primer yang diperhatikan adalah *progression-free survival* (PFS) dan *outcome* sekundernya adalah *overall survival* (OS), *overall response rate*, *disease control rate*, dan keamanan (Yang *et al.*, 2017). *Progression-free survival* (PFS) merupakan waktu yang dibutuhkan oleh sebuah obat sejak inisiasi pengobatan sampai terjadi perkembangan penyakit menjadi lebih baik atau lebih buruk. PFS digunakan sebagai ukuran langsung atau pengganti terhadap manfaat klinis untuk persetujuan obat. Sementara *overall survival* (OS) adalah durasi kelangsungan hidup pasien dari inisiasi pengobatan yang digunakan secara universal untuk mengukur manfaat klinis obat (Hess *et al.*, 2019). Hasil dari OS dan PFS biasanya direpresentasikan dalam sebuah publikasi dan laporan uji klinis dalam bentuk kurva Kaplan Meier (Davis *et al.*, 2012).

Lini pertama erlotinib atau gefitinib pada NSCLC dengan mutasi EGFR positif menunjukkan PFS yang lebih panjang secara signifikan pada EGFR-TKI generasi pertama dibandingkan dengan kemoterapi, namun tidak pada hasil *overall survival* (Zhou *et al.*, 2015; Yang *et al.*, 2017). Hasil perolehan efikasi yang lebih baik didapatkan terkait dengan beberapa faktor yang dimiliki oleh seseorang, yaitu etnis, jenis kelamin, riwayat merokok, tipe patologis adenokarsinoma, dan mutasi EGFR (Yang *et al.*, 2017).

Penelitian mengenai efikasi, keamanan, dan tolerabilitas erlotinib dan gefitinib dengan metode *literature review* perlu dilakukan agar bisa mengetahui pengobatan yang paling sesuai untuk diberikan kepada pasien *non-small cell lung cancer* dengan mutasi positif EGFR. *Literature review* dilakukan dengan mengumpulkan penelitian-penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. *Literature review* ini dilakukan dengan memaparkan gagasan dan solusi permasalahan, dan kemudian dilakukan analisis terhadap penelitian tersebut dengan memaparkan hasil penelitian sebagai penguat gagasan solusi permasalahan terhadap suatu topik khusus.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana efikasi, keamanan, dan tolerabilitas penggunaan erlotinib dan gefitinib pada pasien *non-small cell lung cancer*?

1.3 Tujuan Penelitian

Untuk menganalisis efikasi, keamanan, dan tolerabilitas penggunaan erlotinib dan gefitinib pada pasien *non-small cell lung cancer* dari jurnal ilmiah.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat terhadap Perkembangan Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai efikasi, keamanan, serta tolerabilitas dari penggunaan erlotinib dan gefitinib pada pasien *non-small cell lung cancer* sehingga data yang dihasilkan dapat dimanfaatkan sebagai referensi untuk penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat terhadap Pelayanan Kesehatan

Penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan data yang bisa digunakan sebagai bahan pertimbangan serta sarana evaluasi bagi apoteker, rumah sakit, serta tenaga kesehatan lainnya terkait efikasi, keamanan, serta tolerabilitas erlotinib dan gefitinib pada pasien *non-small cell lung cancer*.