

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker paru adalah kanker yang paling banyak menyebabkan kematian di seluruh dunia. Pada tahun 2008 lebih dari 1,6 juta orang di diagnosis menderita kanker paru, yaitu 13% dari semua diagnosis kanker baru¹. WHO membagi kanker paru menjadi 2 berdasarkan karakteristik biologi, terapi, dan prognosisnya menjadi kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) dan kanker paru karsinoma sel kecil (KPKSK)². Kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) meliputi lebih dari 85% dari seluruh kasus kanker paru dan memiliki tingkat mortalitas tinggi. *Five-year survival* kurang lebih 17% untuk semua stadium dan pada stadium IV, kurang dari 5% yang masih hidup 5 tahun sejak terdiagnosis³.

Banyak perubahan pada tatalaksana KPKBSK dalam kurun waktu 10 tahun terakhir, uji biomarker imunologis dan genomik tumor sekarang menjadi pemeriksaan yang rutin dilakukan pada kasus KPKBSK stadium lanjut, terutama adenokarsinoma. Biomarker penting yang dihubungkan dengan terapi yang telah diterapkan secara luas antara lain: mutasi *epidermal growth factor receptor* (EGFR), *rearrangement* gen *anaplastic lymphoma receptor tyrosine kinase* (ALK), *rearrangement* gen *ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase* (ROS1), mutasi gen *B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase* (BRAF) V600E, dan ekspresi *programmed death-ligand 1* (PD-L1) lewat

imunohistokimia⁴. Mutasi yang melibatkan gen *EGFR* terbanyak adalah delesi pada ekson 19 dan mutasi titik L858R pada ekson 21 yaitu sekitar 90% dari seluruh mutasi *EGFR*. Sedangkan mutasi *EGFR* yang tidak sering dijumpai, disebut juga “*uncommon*”, “*less common*”, “*rare*”, “*non classical*”, atau “*minor*” yaitu sekitar 10% dari seluruh mutasi *EGFR* dan terdiri dari insersi pada ekson 20, mutasi titik pada ekson 18 dan mutasi kompleks / *compound*^{3,5}.

Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKI) merupakan salah satu temuan penting dalam pengobatan kanker paru. Pemberian *EGFR TKI* generasi pertama pada kasus mutasi *EGFR* positif menghasilkan *progression-free survival (PFS)* yang lebih panjang, kualitas hidup yang lebih baik dan efek samping obat yang lebih ringan dibandingkan dengan pasien yang mendapat kemoterapi standard. Kebanyakan pasien dengan mutasi *EGFR* positif memberikan respons baik terhadap *EGFR TKI* namun sejumlah pasien tidak menunjukkan respons yang baik⁶. Mutasi *common* (delesi ekson 19 dan mutasi titik L858R ekson 21) secara jelas dikaitkan dengan respons yang baik terhadap *EGFR TKI*⁵. Mutasi *uncommon* sensitif terhadap *EGFR TKI* generasi pertama namun pada derajat yang lebih rendah dibanding mutasi *common*. Didapatkan pula data yang menyebutkan bahwa secara *in vitro* sensitivitas mutasi *uncommon* jauh lebih rendah dibanding mutasi *common* dan median *PFS* pasien dengan mutasi *uncommon* lebih pendek dibandingkan dengan pasien mutasi *common* saat diberikan *EGFR TKI* generasi pertama³.

Pemahaman yang baik akan respons terapi terhadap *TKI* sangat penting untuk dokter dalam memutuskan pengobatan pasien. Sejauh ini belum didapatkan data mutasi *EGFR uncommon* di Indonesia sehingga hal ini mendorong peneliti

untuk mengamati respons terapi pasien dengan mutasi EGFR *uncommon* yang diberi EGFR TKI generasi pertama.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan respons terapi pemberian EGFR-TKI pada pasien KPKBSK dengan mutasi EGFR *common* dan *uncommon*?

1.3 Tujuan penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan respons terapi pemberian EGFR-TKI pada pasien KPKBSK dengan mutasi EGFR *common* dan *uncommon* berdasarkan rekam medik

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membandingkan respons subjektif pasien KPKBSK dengan mutasi EGFR *common* dan *uncommon* yang mendapat terapi EGFR-TKI generasi pertama berdasarkan rekam medik
2. Membandingkan respons semi subjektif pasien KPKBSK dengan mutasi EGFR *common* dan *uncommon* yang mendapat terapi EGFR-TKI generasi pertama berdasarkan rekam medik
3. Membandingkan respons obyektif pasien KPKBSK dengan mutasi EGFR *common* dan *uncommon* yang mendapat terapi EGFR-TKI generasi pertama berdasarkan rekam medik
4. Membandingkan *progression free survival* (PFS) pasien KPKBSK dengan mutasi EGFR *common* dan *uncommon* yang mendapat terapi EGFR-TKI generasi pertama berdasarkan rekam medik

5. Membandingkan *overall survival* (OS) pasien KPKBSK dengan mutasi EGFR *common* dan *uncommon* yang mendapat terapi EGFR-TKI generasi pertama berdasarkan rekam medik

1.4 Manfaat penelitian

1.4.1 Manfaat untuk klinisi

Memberikan informasi kepada klinisi bahwa respons terapi pasien KPKBSK dengan mutasi EGFR *uncommon* yang diberi EGFR generasi pertama tidak sebaik mutasi EGFR *common*

1.4.2 Manfaat untuk pasien

Pasien dengan mutasi EGFR *uncommon* akan mendapatkan pengobatan yang sesuai untuk mutasi EGFR

1.4.3 Manfaat untuk ilmu pengetahuan

1. Memberikan informasi mengenai respons terapi pasien dengan mutasi EGFR *uncommon* yang diberi EGFR TKI generasi pertama
2. Sebagai pertimbangan dalam pembuatan pedoman tatalaksana kanker paru (KPKBSK dengan berbagai sub tipe mutasi EGFR)