MUTASI EGFR PADA PEMERIKSAAN SITOLOGI ADENOKARSINOMA PARU

Tinjauan terhadap faktor usia, jenis kelamin, dan kebiasaan merokok

Ika Kustiyah Oktaviyanti

Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Lambung Mangkurat Banjarmasin

Email korespondensi: ikaoktaviyanti@ymail.com

Abstract: The case of lung cancer increased lately. World Health Organization (WHO) include lung cancer as one of the major problems facing the world in this decade, as more than 1.1 million people died from the disease. In histopathology, lung cancer is divided into several types, one of which is Adenocarcinoma. Various therapies developed to improve survival in patients with lung cancer, and recently also developed a therapeutic gene targets, one of which is the anti-EGFR. However, this therapy needs to be examination of the EGFR gene mutation, because the anti-EGFR therapy would respond in patients with EGFR gene mutation. This study aims to see how the pattern of EGFR mutations, and their relation to age, sex, and smoking habits. Research samples taken from pleural fluid cytology or biopsy of the tumor with fine needle aspiration, then examined whether there is an EGFR mutation. In this study, obtained 38 samples of patients with Adenocarcinoma of the lung, where 34% of patients had mutations in the gene EGFR, which consisted of 7 patients had mutations deletion in exon 19, 1 patients with mutations in exon 21L86IQ, 4 patients experienced EGFR mutations in exons 21L858R, and contained 1 those patients who had mutations in two places, namely in exon 19 and exon 21L861Q. EGFR mutations are many in the age range 40-49 years, but there is no relationship between the age of the patient with the presence and absence of mutations in the EGFR gene. In this study there was no difference between men and women who have EGFR mutations, but women with lung adenocarcinoma more mutated in EGFR. On this study, patients who did not smoke more EGFR mutations (51%) compared to the active smoking (10%).

Keywords: lung adenocarcinoma, EGFR mutations

Abstrak : Kasus kanker paru akhir-akhir ini meningkat. World Health Organization (WHO) memasukkan kanker paru sebagai salah satu masalah utama yang dihadapi dunia dalam dekade ini, karena lebih dari 1,1 juta orang meninggal akibat penyakit ini. Secara histopatologi, kanker paru terbagi dalam beberapa jenis, salah satunya adalah adenokarsinoma. Berbagai terapi dikembangkan untuk meningkatkan survival penderita kanker paru, dan akhir-akhir ini dikembangkan pula terapi target gen, yang salah satunya adalah anti EGFR. Namun terapi ini perlu pemeriksaan mutasi gen EGFR, karena pemberian terapi anti EGFR akan berespon pada pasien dengan mutasi gen EGFR. Penelitian ini bertujuan untuk melihat bagaimana pola mutasi EGFR, dan hubungannya dengan usia, jenis kelamin, serta kebiasaan merokok. Sampel penelitan diambil dari sitologi cairan pleura atau biopsi aspirasi tumor dengan jarum halus, kemudian diperiksa apakah terdapat mutasi EGFR. Pada penelitian ini didapatkan 38 sampel penderita adenokarsinoma paru, dimana 34% penderita mengalami mutasi gen EGFR, yang terdiri

dari 7 penderita mengalami mutasi delesi pada exon 19, 1 penderita mutasi pada exon 21L86IQ, 4 penderita mengalami mutasi EGFR pada exon 21L858R, dan terdapat 1 orang penderita yang mengalami mutasi di dua tempat yaitu pada exon 19 dan exon 21L861Q. Mutasi EGFR banyak pada rentang usia 40-49 tahun, namun tidak ada hubungan antara usia penderita dengan ada tidaknya mutasi gen EGFR. Pada penelitian ini tidak ada perbedaan antara laki-laki dan perempuan yang mengalami mutasi EGFR, namun perempuan dengan adenokarsinoma paru lebih banyak mengalami mutasi EGFR. Pada penelitian ini didapatkan pasien yang tidak merokok lebih banyak mutasi EGFR (51%) dibanding yang merokok aktif (10%).

Kata-kata kunci : Adenokarsinoma paru, mutasi EGFR

PENDAHULUAN

Keganasan paru merupakan keganasan yang mengenai epitel bronkus paru. Penyakit ini meningkat kasusnya. World Health Organization (WHO) memasukkan karsinoma paru sebagai salah satu masalah utama yang dihadapi dunia dalam dekade ini, karena dilaporkan lebih dari 1,1 juta orang meninggal akibat penyakit ini, dan dinyatakan jumlah ini akan terus meningkat (WHO, 2002). Di Amerika Serikat dilaporkan bahwa keganasan paru juga merupakan penyebab kematian terbanyak pada laki-laki 31% dan perempuan 26% [1].

Di Indonesia, insiden karsinoma paru mencapai 100 per 100.000 penduduk. Diperkirakan 800-1000 kasus baru muncul pada tahun 2004 dan lebih dari 90% kasus baru kasus baru datang untuk mendapat terapi medis tahap akhir [2]. Berdasarkan data dari Satuan Medis Fungsional (SMF) Paru RSUD Ulin Banjarmasin diketahui bahwa karsinoma paru masuk dalam urutan sepuluh besar penyakit paru. Insiden kanker paru primer selama tahun 2006-2011 dilaporkan sebanyak 242 kasus [3].

Kanker paru umumnya dibagi dalam dua golongan besar yaitu karsinoma sel kecil dan karsinoma bukan sel kecil. Dimana karsinoma sel kecil meliputi 25% dari semua jenis kanker paru, sementara karsinoma bukan sel kecil meliputi 75% dari semua kanker paru [4]. Tingkat kelangsungan hidup hingga 5 tahun untuk karsinoma paru secara keseluruhan hanya sekitar 15%, dimana prognosis lebih baik pada tipe karsinoma bukan sel kecil [5].

Terapi karsinoma paru pada umumnya terdiri dari kemoterapi, terapi radiasi dan pembedahan [6]. Namun masih belum terlihat hasil yang memuaskan. Sehingga akhir-akhir ini dikembangkan terapi dengan target terapi, seperti pada target angiogenesis, target gene ALK, maupun target terhadap gen yang mengaktifkan proliferasi seperti *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR).

Disebutkan bahwa terapi dengan target terapi lebih memuaskan dibanding kemoterapi. Namun target terapi ini harus memerlukan pemeriksaan terlebih dahulu, karena apabila seseorang tidak memiliki mutasi pada gen yang ditargetkan, tidak akan berespon terhadap terapi yang diberikan, sehingga hal ini hanya membuang beaya saja. Untuk itulah diperlukan pemeriksaan mutasi gen EGFR pada pasien dengan jenis karsinoma bukan sel kecil, terutama adenokarsinoma paru. Namun sampai sekarang belum ada data pola penyebaran mutasi EGFR pada pasien karsinoma paru di Banjarmasin, bagaimanakah pola penyebaran mutasinya. Tujuan dari penelitian ini untuk melihat pola penyebaran mutasi EGFR pasien adenokarsinoma paru terhadap usia, jenis kelamin dan kebiasaan merokok.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian diskriptif analitik, dimana pasien yang didiagnosis tumor paru yang mengalami efusi pleura, dilakukan pemeriksaan sitologi cairan pleura. Apabila didapatkan gambaran adenokarsinoma paru, kemudian dilakukan pemeriksaan mutasi EGFR. Bahan penelitian adalah sebanyak 38 sampel sitologi yang didiagnosis

adenokarsinoma paru, dilakukan pemeriksaan mutasi EGFR dengan alat Cobas 4800 E. Data berupa ada tidaknya mutasi EGFR serta bagian yang mengalami mutasi, kemudian dibuat tabulasi dan dihitung persentasinya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan 38 sampel pemeriksaan sitologi dengan diagnosis adenokarsinoma, yang didapatkan dari sitologi cairan pleura maupun *fine needle aspirasi byopsi* (FNAB) paru. Dari 38 penderita yang didiagnosis adenokarsinoma paru, didapatkan distribusi usia antara 37 sampai 81 tahun. Sementara distribusi jenis kelamin adalah 24 orang penderita laki-laki (63%) dan 17 orang penderita perempuan.

Dari 38 sampel yang diteliti, terdapat 13 penderita (34%) yang mengalami mutasi gen EGFR. Hal ini mirip dengan yang dilaporkan Shigematsu dkk yang menyatakan bahwa penderita *non small cell carcinoma* paru yang mengalami mutasi gen EGFR sebanyak 31 % [7]. Namun data ini berbeda dengan yang dilaporkan oleh Tsao dkk yang mendapatkan data bahwa hanya 8 % penderita *non small cell carcinoma* yang mengalami mutasi EGFR [8].

Dari penelitian ini didapatkan 34% pasien yang mengalami mutasi EGFR, berarti hanya 34% saja penderita adenokarsinoma paru yang kemungkinan responsif dengan pengobatan target terapi anti EGFR, seperti yang diungkap penelitian Chang et all (2008) dan Cappuzzo (2005) yang menyatakan bahwa mutasi EGFR merupakan faktor prediksi respon terhadap inhibitor EGFR [9,10]. Hal ini senada dengan penelitian Cheen et all (2013) yang menyatakan bahwa mutasi EGFR merupakan predektif biomarker untuk terapi inhibitor EGFR, sehingga pemeriksaan mutasi EGFR harus dilakukan sebelum terapi [11]. Namun terapi inhibitor EGFR ini menjadi tidak responsif pada pasien kanker paru yang relaps [12].

Mutasi EGFR pada penelitian ini, terdiri dari 7 penderita mengalami mutasi delesi pada exon 19, 1 penderita mutasi pada exon 21L86IQ, 4 orang mengalami mutasi EGFR pada exon 21L858R, dan terdapat 1 orang penderita yang mengalami mutasi di dua tempat yaitu pada exon 19 dan exon 21L861Q. Dari data ini tampak bahwa penderita yang mengalami mutasi gen EGFR terbanyak adalah pada delesi exon 19. Hal ini sesuai dengan penelitian Shigematsu dkk yang menyatakan mutasi EGFR tersering ditemukan pada delesi exon 19 [7].

Pada penelitian ini peneliti mengelompokkan usia penderita yang mengalami mutasi gen EGFR dalam 6 kelompok dan mendistribusikannya seperti diuraikan pada tabel 1

Tabel 1. Usia dan letak mutasi

Usia	Normal	Mutasi EGFR	Jumlah
30-39	6	1	7
40-49	5	4	9
50-59	6	2	8
60-69	5	3	8
70-79	2	2	4
80-89	1	1	2
Total	25	13	38

Dari data pada tabel 1 didapatkan bahwa mutasi gen EGFR terdistribusi merata pada rentang usia 30-89 tahun, meskipun lebih banyak tampak pada

rentang usia 40-49 tahun. Namun tidak ada hubungan antara usia penderita dengan ada tidaknya mutasi gen EGFR. Hal ini sesuai dengan penelitian Shigematsu dkk yang juga mendapatkan data bahwa mutasi gen EGFR tidak berhubungan dengan usia. [7]. Sementara Tsao dkk menyatakan bahwa mutasi gen EGFR lebih banyak ditemukan pad usia muda [8].

Pada penelitian ini peneliti membuat distribusi jenis kelamin dan mutasi EGFR, seperti yang diuraikan pada tabel 2 berikut

Tabel 2 Jenis kelamin dan mutasi gen EGFR

Jenis kelamin	Normal	Mutasi EGFR	Jumlah
Laki-laki	18	6	24
Perempuan	7	7	14
Total	25	13	38

Berdasarkann tabel 2 tampak bahwa tidak ada perbedaan antara laki-laki dan perempuan yang mengalami mutasi EGFR. Namun kalau dilihat dari seluruh sampel yang didiagnosa adenokarsinoma paru, tampak bahwa perempuan yang mengalami mutasi EGFR adalah sebanyak 50% dari semua penderita perempuan yang didiagnosa adenokarsinoma paru, sementara penderita laki-laki hanya 25% yang mengalami mutasi EGFR dari semua penderita laki-laki yang didiagnosa adenokarsinoma paru. Hal ini sesuai dengan penelitian Shigematsu dkk yang menyatakan bahwa perempuan yang menderita kanker paru lebih banyak mengalami mutasi EGFR dibanding laki-laki [7]. Namun tidak sesuai dengan penelitian Haneda et al (2006) yang menyebutkan bahwa laki-laki penderita adenokarsinoma dengan komponen bronkhiolar memiliki mutasi EGFR yang lebih tinggi, dibanding yang tidak, sementara penderita perempuan tidak ada hubungannya [13].

Pada penelitian ini peneliti juga mengambil data tentang kebiasaan merokok penderita adenokarsinoma paru. Peneliti mendistribusikan data merokok tersebut dalam tabel 3 berikut.

Tabel 3 Kebiasaan merokok dan letak mutasi EGFR

	Tidak merokok	Merokok aktif	Total
EXON 19	6	2	8
Exon 21L86IQ	2	0	2
Exon 21L858R	4	0	4
Tidak mutasi	6	19	25
Total	17	21	38

Hasil penelitian ini mendapatkan sebanyak17 orang penderita adenokarsinoma paru yang tidak merokok, dan 21 orang penderita yang merokok aktif. Dari 17 orang penderita yang tidak merokok, didapatkan 11 orang penderita (64%) mengalami mutasi gen EGFR. Hal ini lebih banyak dibanding pada penderita yang merokok yaitu hanya 9,5% saja. Hal ini sesuai dengan penelitian Shigematsu dkk yang menyatakan bahwa penderita non smaal cell carcinoma paru lebih banyak mengalami mutasi gen pada penderita yang tidak merokok (51%), dibanding yang merokok (10%) [7]. Dari penelitian ini tidak didapatkan pengaruh merokok dengan letak mutasi EGFR.

EGFR memainkan peran penting dalam regulasi proses selular normal dan patofisiologi penyakit hiperproliferatif seperti kanker. Transaktivasi signal EGFR berikatan dengan proses biologi pada sel kanker manusia, seperti proliferasi sel, migrasi dan anti apoptosis. Apabila EGFR ini diinduksi, maka aktivasi proliferasi dan migrasi sel terutama kanker juga terpacu. Seperti yang dilaporkan Fischer et all (2003) [14].

Merokok merupakan salah satu faktor risiko terjadinya kanker paru. Namun pada penelitian ini didapatkan bahwa tidak ada hubungan antara merokok dengan mutasi gen EGFR. Penderita dengan mutasi EGFR akan mudah mengalami kanker paru meskipun dia bukan perokok. Hal ini membuktikan bahwa warisan genetik lebih berpengaruh dibanding lingkungan, seperti yang juga dilaporkan Tsao et al (2006) [8].

Pada penelitian ini tidak diteliti bagaimana stadium dan survival pasien adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR, laporan penelitian Spano et al (2005) menyatakan bahwa terdapat hubungan peningkatan mutasi EGFR dengan stadium klinis tumor colorektal [15].

PENUTUP

Pada penelitian ini didapatkan kesimpulan bahwa terdapat mutasi gen EGFR pada penderita adenokarsinoma paru sebanyak 34% dari sampel yang diperiksa. Tidak terdapat pola tertentu mutasi EGFR terhadap usia. Mutasi gen EGFR lebih banyak pada penderita adenokarsinoma paru berjenis kelamin perempuan. Penderita adenokarsinoma paru yang tidak merokok lebih banyak memiliki mutasi gen EGFR dibandingkan yang merokok.

Berdasarkan hasil penelitian yang ada, masih perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk pengembangan dan penyempurnaan hasil penelitian. Penelitian lanjutan yang perlu dilakukan yaitu bagaimana survival penderita yang memiliki mutasi gen EGFR adenokarsinoma paru.

DAFTAR PUSTAKA :

1. American Lung Association. State of Lung disease in diverse communities 2010; (online), (http://www.lung.org/assets/documents/publications/solddchapters/lc.pdf,.2014. diakses 6 Januari 2014)
2. Abdullah AA, Bujang N, Badril C, et al. The sensitivity and spesificity of a new scoring system using high resolution computed tomography to diagnose lung cancer. *Medical Journal of Indonesia.* 2009 ; 18: 179-86
3. Aisah AKN, Haryati, Bakhriansyah M. Profil penderita kanker paru primer di RSUD Ulin Banjarmasin tahun 2006-2011. *Berkala Kedokteran.* 2013; 9(2) : 169-80
4. Asih NGY, Effendy C. Keperawatan Medikal Bedah : Klien dengan Gangguan Sistem Pernafasan. Jakarta. 2003 : EGC
5. Ries L, Eisner M, Kosary C. Cancer Statistics Review. 2005 : 1975-2002. National Cancer Institute.
6. John TM. With Every Breath : A Lung Cancer Guidebook. The Lung Cancer Caring Ambassador's Program. 2005

7. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, Nomura M, Suzuki M, Wistuba II, et al. Clinical and Biological Features Associated With Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations in Lung Cancers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005 ; 97(5):339-46
8. Tsao AS, Tang XM, Sabloff B, Xiao L, Shigematsu H, Roth J, et al. Clinicopathologic Characteristics of EGFR Gene Mutation in Non Small Cell Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2006 ; 1(3): 231-9
9. Chang QZ, Santos GC, Ding K, Sakurada A, Cutz JC, Liu N, et al. Role of KRAS and EGFR as Biomarkers of Response to Erlotinib in National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.2 *Journal of Oncology*. 2008 ; 26: 4268-75
10. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, Bartolini S, Ceresoli GL, Bemis L, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Gene and Protein and Gefitinib Sensitivity in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005 ; 97:643-55
11. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, Hirsh V, Thongprasert S, Tsai CM, et al. Impact of EGFR Inhibitor in Non-Small Cell Lung Cancer on Progression-Free and Overall Survival : A Meta-Analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013 *;* 105: 595-605
12. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, Janne PA, Kocher O, Meyerson M, et al. EGFR Mutation and Resistance of Non-Small-Cell Lung to Gefitinib. *The New England Journal of Medicine*. 2005 *;*352(8): 786-92
13. Haneda H, Sasaki H, Lindeman N, Kawano O, Endo K, Suzuki E, et al. A Correlation between EGFR Gene Mutation Status and Bronchoalveolar Carcinoma Features in Japanese Patients with Adenocarcinoma. *Jpn J Clin Oncology*. 2006 *;* 36(2):69-75
14. Fischer OM, Hart S, Gschwind A, Ulrich A. EGFR signal transactivation in Cancer Cells. *Biochemical Society Transaction*. 2003 *;* 31(6):1203-7
15. Spano JP, Lagorce C, Atlan D, Milano G, Domonti J, Benamouzig R, et al. Impact of EGFR Expression on Colorectal Cancer Patient Prognosis and Survival. *Annals of Oncology*. 2005 ; 16:102-8