

HUBUNGAN JENIS KELAMIN DAN RIWAYAT MEROKOK DENGAN MUTASI GEN EGFR KANKER PARU TIPE ADENOKARSINOMA

Salma Nurul Ahyati¹, Ika Kustiyah Oktaviyanti², Ida Yuliana³

¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran,
Universitas Lambung Mangkurat.

²Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat.

³Departemen Biomedik Fakultas Kedokteran, Universitas Lambung Mangkurat.

Email koresspondensi : salmanurul44@gmail.com

Abstract: Lung cancer include on the top five of cancer cases. Recently many research on target gene therapy, one of them called anti EGFR. This study analysed the relationship between sex and smoking history with the EGFR gene mutations. This study was observational analytic, as many as 53 samples of adenocarcinoma lung cancer patients were obtained by purposive sampling, 17 cases experienced EGFR +, 36 cases experienced EGFR -. In terms of sex, EGFR + in women (58.8%) more than men (41.2%). In terms of smoking history, EGFR + in nonsmokers (64.7%), smokers (29.4%) and former smokers (5.9%). The results of the Chi-Square analysis showed a significant relationship between sex with the EGFR gene mutations ($p=0,030$) and the Mann-Whitney analysis showed a significant relationship between smoking history and EGFR gene mutations ($p=0,019$). Conclusion there is a relationship between sex and smoking history with the EGFR gene mutations in adenocarcinoma lung cancer.

Keywords: lung cancer, adenocarcinoma, sex, smoking history, EGFR gene mutations.

Abstrak: Kanker paru menempati lima teratas kasus kanker. Pada era ini banyak dilakukan pengembangan terapi target gen, salah satunya anti EGFR. Tujuan penelitian untuk melihat hubungan jenis kelamin dan riwayat merokok dengan mutasi gen EGFR. Penelitian bersifat observasional analitik dengan 53 sampel penderita kanker paru tipe adenokarsinoma didapat secara *purposive sampling*. Hasil penelitian didapatkan 17 kasus mutasi gen EGFR +, 36 kasus mutasi gen EGFR -. Mutasi gen EGFR + berdasarkan jenis kelamin didapatkan perempuan (58,8%) lebih banyak daripada laki-laki (41,2%) sedangkan berdasarkan riwayat merokok didapatkan bukan perokok (64,7%) lebih banyak daripada perokok (29,4%) dan bekas perokok (5,9%). Hasil uji *Chi-Square* menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara jenis kelamin dengan mutasi gen EGFR ($p=0,030$) dan uji *Mann-Whitney* menunjukkan terdapat hubungan bermakna antara riwayat merokok dengan mutasi gen EGFR ($p=0,019$). Kesimpulan terdapat hubungan antara jenis kelamin dan riwayat merokok dengan mutasi gen EGFR pada kanker paru tipe adenokarsinoma.

Kata-kata kunci: kanker paru, adenokarsinoma, jenis kelamin, riwayat merokok, mutasi gen EGFR.

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan penyakit keganasan utama pada paru-paru dan menjadi penyebab kematian tertinggi di seluruh dunia selain kanker prostat, dan payudara.^{1,2} Keberlangsungan hidup 5 tahun cukup rendah (18%).³

Kanker paru menempati kasus lima teratas yang terjadi didunia, tercatat 1.824.701 kasus (13%).⁴ Asia menjadi penyumbang cukup besar kasus kanker paru (1.033.881) dan di Indonesia tercatat 34.696 kasus (laki-laki 25.322 dan perempuan 9.374).⁵

Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) dan *Small Cell Lung Cancer* (SCLC) merupakan salah satu jenis kanker paru berdasarkan sitopatologinya. NSCLC terbagi menjadi tipe karsinoma skuamosa (epidermoid), adenokarsinoma, karsinoma sel besar.⁶ Jenis NSCLC menjadi penyumbang terbesar kasus kanker paru (85%) dan tipe yang tertinggi ditemukan pada tipe adenokarsinoma (38,5%).²

Penyebab kanker paru belum pasti diketahui, namun akibat paparan rokok atau paparan zat karsinogenik yang berkepanjangan menjadi pemicu utama kanker paru.⁷ Menurut Santoro *et al* bahwa seorang perokok memiliki angka kelangsungan hidup yang lebih rendah daripada bukan perokok pada kanker paru.⁸

Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) adalah reseptor pada permukaan sel yang berperan dalam pertumbuhan sel dan proses apoptosis sel. Mutasi gen EGFR akan menyebabkan terjadinya aktivitas berlebihan pada sel yang akan menyebabkan tumor.⁹ Dalam teori disebutkan bahwa mutasi gen EGFR umumnya terjadi pada penderita kanker paru bukan perokok, perempuan, tipe adenokarsinoma.¹⁰

Penelitian Zhang *et al*¹¹ menyebutkan mutasi gen EGFR banyak ditemukan di Asia (38,8%) yang mana perempuan (51,1%) lebih banyak daripada laki-laki (28,7%) dan

pada bukan perokok (52,2%) lebih banyak daripada perokok (26,3%), dan tipe adenokarsinoma (44,7%).

Hasil pemeriksaan mutasi gen EGFR untuk saat ini digunakan sebagai pedoman terapi target dalam melihat kepekaan terhadap EGFR *Tyrosine Kinase Inhibitor* (EGFR-TKI), yaitu gefitinib dan erlotinib. Sebuah penelitian menyebutkan bahwa angka keberlangsungan hidup lebih lama dengan terapi EGFR-TKI.¹²

Penelitian mengenai jenis kelamin dan riwayat merokok dengan mutasi gen EGFR pada kanker paru tipe adenokarsinoma khususnya di Banjarmasin masih jarang diteliti, adanya mutasi gen EGFR sangat berguna dalam menentukan pemberian terapi target untuk penderita kanker paru tipe adenokarsinoma sehingga keberlangsungan hidup pada penderita kanker paru lebih lama.

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah metode observasional analitik dengan pendekatan *retrospective*. Pemilihan sampel menggunakan teknik *purposive sampling* dengan menerapkan kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Jumlah sampel didapatkan 53 penderita kanker paru tipe adenokarsinoma yang melakukan pemeriksaan mutasi gen EGFR di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin Periode Januari 2017–Juni 2018.

Penelitian menggunakan data sekunder dari hasil pemeriksaan mutasi gen EGFR dan hasil wawancara terhadap wali atau yang bersangkutan untuk mendapatkan informasi terkait riwayat merokok. Setelah data yang diperlukan terkumpul maka akan dilakukan tabulasi dan analisis data.

Analisis data menggunakan 2 uji berbeda. Uji *Chi-Square* digunakan untuk mengetahui hubungan antara jenis kelamin dengan mutasi gen EGFR dan dinyatakan

berhubungan apabila $p < 0,05$. Sedangkan, uji *Mann-Whitney* untuk mengetahui hubungan antara riwayat merokok dengan mutasi gen EGFR dan dinyatakan berhubungan apabila $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Distribusi kejadian kanker paru pada penelitian ini dilihat dari segi jenis kelamin, riwayat merokok, mutasi gen EGFR dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Distribusi kanker paru berdasarkan jenis kelamin, riwayat merokok, mutasi gen EGFR di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin periode Januari 2017- Juni 2018

Keterangan	Kanker Paru	
	Frekuensi	Presentase (%)
Jenis Kelamin		
Perempuan	33	62,3
Laki-Laki	20	37,7
Riwayat Merokok		
Perokok	26	49,1
Bekas Perokok	6	11,3
Bukan Perokok	21	39,6
Mutasi Gen EGFR		
Positif	17	32,1
Negatif	36	67,9

Tabel 1 menggambarkan bahwa kejadian kanker paru banyak terjadi pada laki-laki daripada perempuan. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan di RSUP Dr. Kariadi tahun 2009-2010 kasus tersering pada laki-laki (54 kasus atau 65,9%) daripada perempuan (28 kasus atau 34,1%).¹³

Kanker paru terbanyak pada laki-laki diduga dipengaruhi oleh faktor eksternal, misalnya merokok. Merokok erat kaitannya dengan laki-laki, sehingga kejadian kanker paru terbanyak pada laki-laki.²

Selain itu, tabel 1 menunjukkan bahwa kanker paru banyak ditemukan pada perokok. dengan penelitian yang dilakukan di bagian pulmonologi RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta tahun 2011-2012 didapatkan kasus terbanyak pada perokok, yaitu dari 75 kasus kanker paru tercatat perokok 45 kasus (60,0%) dan bukan perokok 30 kasus (40,0%).¹⁴ Penelitian lain yang didapat dari perkumpulan bagian onkologi di Jepang, didapatkan data dari

rumah sakit di Jepang pada tahun 2004-2005 kasus kanker paru pada perokok sebanyak 772 kasus (44,6%), bekas perokok sebanyak 300 kasus (17,3%), dan bukan perokok sebanyak 659 kasus (38,1%).¹⁵

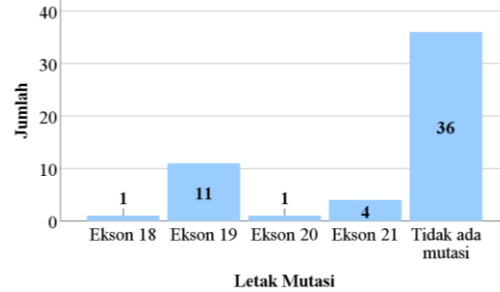
Faktor eksternal yang berperan dalam peningkatan kejadian kanker paru adalah merokok. Rokok mengandung banyak zat kimia (karbon monoksida, hidrogen sianida, volatil) dan radikal bebas yang bersifat toksik. Akibat seringnya terpajan dengan radikal bebas dan zat kimia berbahaya dapat mempercepat kerusakan seluler dan kerusakan DNA sehingga menyebabkan terjadinya ketidakstabilan genetik yang berakibat penyakit kanker.¹⁶

Berdasarkan distribusi mutasi gen EGFR tabel 1 menunjukkan bahwa penderita kanker paru yang tidak mengalami mutasi gen EGFR lebih banyak. Didukung oleh penelitian Rumah Sakit Kanker Dharmais dengan kasus mutasi gen EGFR (+) sebanyak 71 kasus, sedangkan kasus mutasi gen EGFR (-) sebanyak 106 kasus.¹⁷ Pada

penelitian Liu *et al* mutasi gen EGFR + (positif) sebanyak 58 kasus (44,3%), sedangkan mutasi gen EGFR – (negatif) sebanyak 73 kasus (55,7%).¹⁸

Dalam teori disebutkan mutasi gen EGFR umumnya terjadi pada penderita kanker paru bukan perokok, sehingga diduga riwayat merokok memiliki pengaruh dengan kejadian mutasi gen EGFR.¹⁰ Di Indonesia kebiasaan merokok dari 2001-2010 terus meningkat dengan presentase perokok mencapai puncak pada tahun 2010, selain itu Indonesia tercatat sebagai salah satu negara dengan jumlah perokok terbesar di dunia. Tingginya perokok di Indonesia memberikan pengaruh terhadap kejadian mutasi gen EGFR.¹⁹

Mutasi gen EGFR mempunyai letak mutasi bermacam-macam, untuk menambah wawasan berikut dapat dilihat mengenai distribusi letak segmen mutasi gen EGFR pada gambar 1



Gambar 1. Letak mutasi gen EGFR

Gambar 1 dapat disimpulkan bahwa letak mutasi pada penelitian kali ini banyak ditemukan pada ekson 19. Hal ini sesuai dengan penelitian Gahr S *et al* bahwa mutasi paling umum ditemukan pada ekson 19.²⁰

Kejadian kanker paru banyak ditemukan pada laki-laki dan perokok. Sedangkan dalam teori mutasi gen EGFR, pada penderita kanker paru yang mengalami mutasi gen EGFR lebih banyak ditemukan pada perempuan dan bukan perokok. Kejadian mutasi gen EGFR berdasarkan jenis kelamin dan riwayat merokok pada kanker paru tipe adenokarsinoma dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Distribusi dan *p value* penelitian jenis kelamin dan riwayat merokok dengan mutasi gen EGFR pada penderita kanker paru tipe adenokarsinoma di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin Periode Januari 2017-Juni 2018

Variabel	Mutasi Gen EGFR				<i>p value</i>
	Positif		Negatif		
	Frekuensi	Presentase (%)	Frekuensi	Presentase (%)	
Jenis Kelamin					
Perempuan	10	58,8	10	27,8	0,030
Laki-Laki	7	41,2	26	72,2	
Riwayat Merokok					
Perokok	5	29,4	21	58,3	0,019
Bekas Perokok	1	5,9	5	13,9	
Bukan Perokok	11	64,7	10	27,8	

Pada tabel diatas menunjukkan paling banyak mengalami mutasi gen EGFR adalah perempuan. Hal ini serupa dengan penelitian yang dilakukan di Jepang didapatkan kasus mutasi gen EGFR terbanyak pada kelompok perempuan yaitu 101 kasus (62,3%) dan laki-laki 68 kasus (34%).²¹

Berdasarkan teori bahwa jenis kelamin perempuan memiliki kecenderungan mengalami mutasi gen EGFR. Hal ini diduga berhubungan dengan perilaku merokok dan ras.¹¹ Kategori bukan perokok pada mutasi gen EGFR kanker paru tipe adenokarsinoma menunjukkan bahwa

peluang perempuan lebih besar daripada laki-laki, diduga karena pengaruh hormon estrogen, dan penelitian lain menyebutkan ada keterkaitan dalam metabolisme karsinogen.^{2,22,23} Selain itu, pengaruh jenis kelamin terhadap kanker paru dihubungkan dengan hormon seks yang mana perempuan memiliki kadar hormon estrogen lebih besar dan proses DNA *repair* lebih rendah daripada laki-laki. Hormon estrogen merupakan hormon steroid yang diduga berkaitan dengan karsinogenesis paru dan hormon estrogen kemungkinan dapat cepat mengaktifkan EGFR.²⁴

Tabel 2 juga dapat disimpulkan bahwa mutasi gen EGFR paling banyak terjadi pada kategori bukan perokok. Hal ini didukung oleh penelitian Gahr S *et al*, tingkat mutasi gen EGFR lebih tinggi ditemukan pada bukan perokok dibandingkan dengan perokok atau bekas perokok (24,4% dan 4,2%; $p < 0,001$).²⁰

Dalam Zhang *et al* untuk NSCLC disebutkan presentase mutasi gen EGFR positif pada bukan perokok sebesar 40%-60%. Maka, jalur mutasi gen EGFR juga dapat aktif pada individu yang terpapar rokok, namun bukan satu-satunya jalur yang diaktifkan. Perokok yang mengalami mutasi gen EGFR diduga akan menurunkan kadar sensitifnya terhadap terapi EGFR-TKI (*Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor*).²⁵ Selain itu dalam teori disebutkan bahwa pada perokok akan lebih berpeluang mengembangkan mutasi gen KRAS.²⁶

PENUTUP

Kesimpulan dalam penelitian di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD Ulin Banjarmasin Periode Januari 2017–Juni 2018 adalah terdapat hubungan antara jenis kelamin dengan mutasi gen EGFR pada penderita kanker paru tipe adenokarsinoma dengan nilai $p = 0,030$ yang mana mutasi gen EGFR paling sering ditemukan pada

perempuan yaitu sebanyak 10 kasus (58,8%) dan terdapat hubungan riwayat merokok dengan mutasi gen EGFR pada penderita kanker paru tipe adenokarsinoma dengan nilai $p = 0,019$ yang mana mutasi gen EGFR paling sering ditemukan pada bukan perokok yaitu sebanyak 11 kasus (64,7%).

Saran dalam penelitian ini adalah untuk dilakukan penelitian mengenai pengaruh riwayat merokok atau jenis kelamin terhadap respon pemakaian terapi EGFR-TKI dan atau letak segmen mutasi (ekson) gen EGFR. Sedangkan untuk klinisi digunakan untuk penentu prognosis dan pemilihan terapi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Hudoyo A, Wibawanto A, Lutfi A, dkk. Pedoman nasional pelayanan kedokteran [Internet]. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2017 [dikutip pada 9 April 2016]. 7-15. Diakses dari: http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/P_NPKParu.pdf
2. Cruz CSD, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer : epidemiology, etiology, prevention. *Clin Chest Med*. 2011;32(4):605-31.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(1):7-9.
4. Shanath, Khanna. Current status burden : global and Indian scenario. *Biomed Res J*. 2014;1(1):1-3.
5. Pakzad R, Hafshejani AM, Ghoncheh M, et al. The incidence and mortality of lung cancer and their relationship to development in Asia. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(6):763-6.
6. Price SA, Wilson LM. Patofisiologi : konsep klinis proses-proses penyakit. Edisi 6. Jakarta: EGC; 2005. h. 843-7.
7. Setiati S, Alwi I, Sudoyo AW, Simadibrata S, Setiyohadi B, Syam AF. Buku ajar ilmu penyakit dalam. Edisi 6.

- Jakarta: Interna Publishing; 2014. h. 2998– 3002.
8. Santoro IL, Ramos RP, Franceschini J, Jamnik S, Fernandes AL. Non small cell lung cancer in never smoker : a clinical entity to be identified. *Clinics*. 2011;66(11):1875.
 9. Wieduwilt MJ, Moasser MM. The epidermal growth factor receptor family : biology driving targeted therapeutics. *Cell Mol Life Sci*. 2008;65(10):1566-75.
 10. Gazdar AF. Epidermal growth factor receptor inhibition in lung cancer : the evolving role of individualized therapy. *Cancer Metastasis Rev*. 2010;29(1):37-45.
 11. Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, et al. The prevalence of EGFR mutation in patients with non small cell lung cancer : a systematic review and meta analysis. *Oncotarget*. 2016;7(48):78985-9.
 12. Ellison G, Zhu G, Moulis A, Dearden S, Speake G, McCormack R. EGFR mutation testing in lung cancer: a review of available methods and their use for analysis of tumour tissue and cytology samples. *J Clin Pathol*. 2013;66:79-89.
 13. Supartona, Suryanto A. Faktor - faktor yang mempengaruhi ketahanan hidup satu tahun penderita kanker paru stadium lanjut di RSUP Dr. Kariadi Semarang. *Medica Hospitalia*. 2012;1(1):25-31.
 14. Benazir S, Yovsyah. Faktor risiko kejadian kanker paru pada pasien rawat inap dan rawat jalan di RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta tahun 2011-2012. *FKM UI*. 2013:5.
 15. Kogure Y, Ando M, Saka H, et al. Histology and smoking status predict survival of patients with advanced non small cell lung cancer. Result of West Japan oncology group (WJOG) study 3906L. *J Thoracic Oncol*. 2013;8(6):754.
 16. Fitria, Triandhini R, Mangimbulu D, Karwur FF. Merokok dan oksidasi DNA. *Sains Medika*. 2013;5(2):113-6.
 17. Sari L, Purwanto. Mutasi EGFR pada Non-Small Cell Lung Cancer di Rumah Sakit Kanker “Dharmais”. *Indonesian Journal of Cancer*. 2016:133.
 18. Fang S, Wang Z. EGFR mutations as a prognostic and predictive marker in non small cell lung cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:1598-9.
 19. Bawuna NH, Rottie J, Onibala F. Hubungan antara tingkat stres dengan perilaku merokok pada mahasiswa Fakultas Teknik Universitas Sam Ratulangi. *E-Journal Keperawatan*. 2017;5(2):2.
 20. Gahr S, Stoehr R, Geissinger E, et al. EGFR mutational status in a large series caucasian European NSCLC patients : data from dialy practice. *Br J Cancer*. 2013;109(7):1822-4.
 21. Toyooka S, Takano T, Kosaka T, et al. Epidermal growth factor receptor mutation, but not sex and smoking, is independently associated with favorable prognosis of gefitinib-treated patients with lung adenocarcinoma. *Cancer Sci*. 2008;99(2):303–8.
 22. Rodriguez RB, Fuentes JM. Lung cancer in women. *Lung Cancer:Targets and Therapy*. 2012;3:81-2.
 23. Choi JR, Park SY, Noh KO, Koh YW, Kang DR. Gene mutation discovery research of non smoking lung cancer patients due to indoor radon exposure. *Ann Occup Environ Med*. 2016;28(1):13.
 24. Marquez-Garban DC, Chen HW, Goodglick L, Fishbein MC, Pietras RJ. Targeting aromatase and estrogen signaling in human non small cell lung cancer. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1155:194-9.

25. Zhang Y, Kang S, Fang W, et al. Impact of smoking status on EGFR-TKI efficacy for advanced non small cell lung cancer in EGFR mutants : a meta analysis. *Clini Lung Cancer*. 2014;16(2):144-51.
26. Rudin CM, Avila-Tang E, Harris CC, et al. Lung cancer in never smokers : molecular profiles and therapeutic implications. *Clin Cancer Res*. 2009;15(18):5646-51.

