

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Menurut data di WHO (*World Health Organization*), karsinoma paru adalah jenis penyakit keganasan yang menjadi penyebab kematian utama pada kelompok kematian akibat keganasan, bukan hanya pada laki laki tetapi juga pada perempuan.^{1,2} Di Amerika Serikat pada tahun 2010, 157.300 orang diproyeksikan meninggal akibat karsinoma paru³. Di Indonesia, karsinoma paru dilaporkan merupakan penyebab kematian terbanyak pada laki-laki 21.8% dan penyebab kematian ketiga pada perempuan 9.1%.⁴

Karsinoma paru adalah semua penyakit keganasan di paru, yang berasal dari paru itu sendiri (primer). Dalam pengertian klinik, karsinoma paru primer adalah tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus (karsinoma bronkus = *bronchogenic carcinoma*).⁵ Karsinoma paru umumnya dibagi menjadi dua kategori besar, yaitu *small cell lung cancer* (SCLC) dan *non-small cell lung cancer* (NSCLC). Kategori NSCLC terbagi lagi menjadi adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma sel besar. Sekitar 80% kasus karsinoma paru merupakan NSCLC.⁶

Faktor risiko utama karsinoma paru adalah merokok. Faktor lain adalah kerentanan genetik (riwayat kanker pada pasien atau keluarga pasien), riwayat penyakit paru seperti PPOK atau fibrosis paru, polusi udara, paparan radiasi, paparan industri (asbestos, silika, dan lain-lain) dan paparan okupasi terhadap bahan kimia karsinogenik. Secara umum, rokok merupakan 80% penyebab karsinoma paru pada laki-laki, dan 50% pada perempuan. Akan tetapi, penelitian-penelitian berikutnya menunjukkan peningkatan kejadian karsinoma paru primer yang mencolok pada individu tidak pernah merokok.^{6,7}

Di era molekuler ini, telah ditemukan *driver mutations*, salah satunya adalah *epidermal growth factor receptor* (EGFR). EGFR adalah suatu reseptor tirosin kinase golongan ErbB/HER yang berperan dalam regulasi proses

kunci sel (proliferasi dan apoptosis). Dengan ditemukannya mutasi pada gen EGFR mulai dikembangkan terapi target yang dapat menghambat dari mutasi EGFR. Salah satu pengobatan yang telah ditemukan saat ini adalah inhibitor tirosin kinase yang memberikan hasil pengobatan dan efek samping lebih baik dibandingkan kemoterapi. Namun target terapi ini hanya bekerja pada mutasi EGFR sehingga pasien karsinoma paru memerlukan pemeriksaan mutasi EGFR terlebih dahulu supaya terapi yang diberikan dapat bekerja dengan baik.^{7,8}

Data mengenai mutasi gen EGFR di Indonesia masih sangat sedikit, itu sebabnya penulis tertarik untuk meneliti profil mutasi gen EGFR pada penderita adenokarsinoma paru di Rumah Sakit Paru Dr. H. A. Rotinsulu di Bandung.

1.2 Identifikasi Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka identifikasi masalah penelitian ini sebagai berikut:

Bagaimana karakteristik mutasi gen EGFR pada penderita adenokarsinoma paru di Rumah Sakit Paru Dr. H. A. Rotinsulu Bandung.

1.3 Maksud dan Tujuan

Dari penelitian ini diharapkan dapat diketahui karakteristik mutasi gen EGFR secara lebih spesifik, agar dapat menjadi dasar dari terapi target pada pasien karsinoma paru.

1.4 Manfaat Karya Tulis Ilmiah

1.4.1 Manfaat Akademis

Karya Tulis Ilmiah ini diharapkan dapat memberi wawasan tentang adenokarsinoma paru terutama mengenai profil dari mutasi gen EGFR, sehingga dapat berguna untuk mengembangkan penelitian lebih lanjut terhadap terapi target.

1.4.2 Manfaat Praktis

Karya Tulis Ilmiah ini diharapkan dapat memberi wawasan kepada masyarakat mengenai terapi target bagi penderita adenokarsinoma paru yang mempunyai efek lebih baik dibandingkan kemoterapi.

1.5 Kerangka Pemikiran dan Hipotesis

1.5.1 Kerangka Pemikiran

Karsinoma paru dibagi menjadi dua jenis yaitu *non-small cell lung cancer (NSCLC)* dan *small cell lung cancer (SCLC)*. NSCLC dibagi menjadi tiga subtipe yaitu adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma sel besar. Adenokarsinoma merupakan jenis karsinoma paru dengan jumlah kejadian terbanyak yaitu 38% dari seluruh karsinoma paru.

Mayoritas kasus karsinoma paru berkaitan dengan kebiasaan merokok. Studi prospektif juga menunjukkan adanya asosiasi yang kuat antara adenokarsinoma dengan riwayat merokok. Akan tetapi, penelitian-penelitian berikutnya menunjukkan peningkatan kejadian karsinoma paru primer yang mencolok pada individu tidak pernah merokok.

Kasus karsinoma paru pada individu tanpa riwayat merokok berasosiasi kuat dengan jenis kelamin perempuan, usia muda, etnis Asia, dan juga tampilan histologis adenokarsinoma. Mutasi gen EGFR menjadi salah satu penyebab terbanyak penderita adenokarsinoma paru pada pasien bukan perokok dan usia muda. Sebanyak 21% dari 617 sampel tumor NSCLC memiliki mutasi gen EGFR yang terobservasi lebih dominan pada subtipe adenokarsinoma dan pada pasien dari Asia Timur tanpa riwayat merokok.

EGFR merupakan reseptor tirosin kinase golongan ErbB/HER yang berperan dalam regulasi proses kunci sel, seperti proliferasi dan apoptosis. Dengan peran EGFR ini mutasinya merangsang pertumbuhan sel kanker. Berdasarkan literatur-literatur yang ada, regio ekson 18-21 merupakan yang tersering mengalami mutasi pada gen EGFR. Lebih lanjut lagi, mutasi gen EGFR tersering adalah *in-frame deletion*, del1746-750, pada ekson 19 (50%) dan *point mutation*, L858R, pada

ekson 21 (45%), sementara sisanya merupakan mutasi pada ekson 18 dan 20. Karena itu sekarang mulai dikembangkan terapi target (inhibitor) yang dapat berespon spesifik terhadap gen yang dituju. Terapi ini memerlukan pemeriksaan mutasi EGFR pada pasien karsinoma paru terlebih dahulu untuk mengetahui apakah seseorang itu memiliki mutasi atau tidak sebelum bisa diterapi dengan inhibitor tirosin kinase (erlotinib dan gefitinib) sebagai terapi target.⁹

1.5.2 Hipotesis Penelitian

Terdapat hubungan antara usia, jenis kelamin, dan kebiasaan merokok dengan mutasi gen EGFR pada penderita adenokarsinoma paru.

