

# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Kanker paru adalah kanker pembunuh paling mematikan di dunia. Insidensi kanker paru di dunia menurut WHO 2018 terdapat 22,5 kasus per 100.000 orang dengan angka kematian 18,6 kasus per 100.000 orang, sedangkan di Indonesia 22,3 kasus per 100.000 orang dengan angka kematian 19,3 kasus per 100.000 orang. Kanker paru di Indonesia merupakan insidensi tertinggi pada laki-laki yang diikuti kanker kolorektal, lambung, hati, dan prostat; sedangkan pada perempuan insidensi tertinggi adalah kanker payudara, yang diikuti kanker kolorektal, paru, serviks, tiroid, dan lambung.<sup>1</sup>

Kanker paru dibagi menjadi dua jenis, yaitu *Non-Small Cell Lung Carcinoma* (NSCLC) dan *Small Cell Lung Carcinoma* (SCLC).<sup>2</sup> NSCLC merupakan jenis kanker paru yang paling banyak ditemukan yaitu sekitar 80-85%.<sup>3</sup> Adenokarsinoma merupakan subtype NSCLC yang memiliki prevalensi tertinggi yaitu sebesar 40% dari semua jenis kanker paru.<sup>2</sup>

Berbagai macam faktor risiko dapat memicu peningkatan insidensi dan mortalitas kanker paru seperti genetik, asap rokok, paparan radiasi, polusi udara, dan alkohol.<sup>4</sup> Tipe histologi yang sering disebabkan oleh asap rokok adalah karsinoma sel skuamosa dan SCLC, sedangkan adenokarsinoma lebih sering disebabkan oleh faktor genetik.<sup>5</sup> Insidensi dan mortalitas kanker paru yang tinggi tersebut mendorong usaha untuk terus mengembangkan terapi kanker paru.

Terapi kanker paru yang pertama kali dilakukan pada tahun 1970 yaitu berupa pembedahan dan radiasi, kemudian pada tahun 1980 mulai dikembangkan kemoterapi.<sup>6</sup> Kemoterapi memberikan hasil yang baik dalam membunuh sel kanker, namun kemoterapi juga menyebabkan kematian sel-sel sehat sehingga menyebabkan efek samping yang membuat pasien seringkali menghentikan pengobatan sebelum waktunya. Dengan berkembangnya ilmu biologi molekuler, dapat diketahui bahwa pada patogenesis kanker paru terutama NSCLC terdapat

mutasi gen *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), suatu glikoprotein transmembran yang merupakan anggota dari ErbB reseptor tirosin kinase.<sup>7,8</sup> Maka pada tahun 2000 mulai dikembangkan suatu terapi target, yaitu terapi berbasis molekul.<sup>6</sup> Terapi target memiliki sifat yang spesifik untuk menghambat suatu protein atau enzim yang dihasilkan oleh gen yang mengalami mutasi dengan tujuan menghambat kaskade karsinogenesis atau menghambat “*signaling pathway*” yang menyebabkan sel berproliferasi terus menerus. Dengan sifat spesifik tersebut, maka terapi target tidak terlalu berpengaruh terhadap sel-sel sehat, sehingga efek samping yang ditimbulkannya lebih ringan dibandingkan kemoterapi.<sup>9</sup>

Saat ini telah tersedia beberapa golongan obat-obatan terapi target, yaitu mulai dari terapi target terhadap mutasi gen EGFR generasi ke-satu yaitu gefitinib dan erlotinib, generasi ke-dua yaitu afatinib dan dacomitinib dan generasi ke-tiga yaitu osimertinib.<sup>10</sup> Sebesar 65-90% pasien adenokarsinoma dengan mutasi gen EGFR memberikan respon terhadap terapi target golongan *Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI).<sup>7,9</sup> Salah satu studi menyatakan bahwa pasien dengan pemberian terapi gefitinib memiliki respon yang lebih baik dibandingkan dengan kemoterapi.<sup>11</sup>

## **1.2 Masalah yang Dibahas**

Masalah yg akan diangkat pada studi pustaka ini yaitu membandingkan beberapa jenis terapi target untuk pasien adenokarsinoma paru dengan mutasi gen EGFR. Terdapat lima jenis obat-obatan terapi target golongan EGFR TKI untuk pasien adenokarsinoma dengan mutasi gen EGFR yaitu terapi target golongan EGFR TKI generasi pertama (gefitinib dan erlotinib), generasi kedua (afatinib dan dacomitinib), dan generasi ketiga (osimertinib).