

BAB III PENUTUP

Pembedahan yang dilanjutkan dengan kemoterapi atau radioterapi merupakan modalitas utama dalam penatalaksanaan kanker paru, namun efek samping yang ditimbulkan oleh kemoterapi atau radioterapi sering menyebabkan penderita menghentikan pengobatan sebelum waktunya. Pada tahun 2000 mulai dikembangkan suatu terapi target yang spesifik menghambat suatu protein atau enzim yang dihasilkan oleh gen yang mengalami mutasi, sehingga menimbulkan efek samping yang lebih ringan dan tidak merusak jaringan normal.^{6,9}

Penderita kanker paru NSCLC paling sering mengalami mutasi gen EGFR pada *exon* 18, 19, 20, dan 21.⁴² Mutasi pada gen EGFR dapat melindungi sel dari apoptosis dan menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkendali.⁴⁰ Terapi target terhadap mutasi gen EGFR memiliki mekanisme penghambatan enzim tirosin kinase sehingga sering disebut EGFR TKI.⁵⁷ Saat ini telah tersedia tiga generasi EGFR TKI, yaitu generasi pertama (gefitinib dan erlotinib), generasi ke-dua (afatinib dan dacomitinib), serta generasi ke-tiga (osimertinib).⁵⁴

EGFR TKI generasi pertama yaitu gefitinib dan erlotinib akan mengikat reseptor ATP pada EGFR.⁶⁰ Pemberian EGFR TKI generasi pertama telah terbukti sebagai pengobatan lini pertama penderita kanker paru NSCLC dengan mutasi gen EGFR *exon* 19 dan 21.⁵⁹ EGFR TKI generasi ke-dua yaitu afatinib dan dacomitinib merupakan inhibitor selektif yang menghalangi pensinyalan semua homodimer dan heterodimer yang dibentuk oleh protein ErbB secara ireversibel.⁶⁵ Namun setelah pemakaian 10-14 bulan terjadi resistensi terhadap EGFR TKI generasi pertama maupun ke-dua.⁷⁰ Hal ini terjadi akibat adanya mutasi T790M pada *exon* 20, sehingga dikembangkanlah EGFR TKI generasi ke-tiga yaitu osimertinib. EGFR TKI generasi ke-tiga akan mengikat *cysteine-797* yang terletak di tempat pengikatan ATP dalam domain tirosin kinase dari EGFR secara ireversibel, sehingga menghambat proliferasi sel akibat mutasi gen EGFR *exon* 20 (T790M). Berbeda dengan EGFR TKI generasi pertama dan ke-dua, osimertinib dapat

menembus sawar darah otak sehingga berpotensi dalam menangani metastasis otak dan metastasis leptomeningeal.⁷¹ Pengembangan EGFR TKI generasi ke-tiga telah memberikan hasil yang baik, namun tetap pada akhirnya menimbulkan resistensi yang mekanismenya belum diketahui.⁶³

Pengobatan terhadap kanker paru terus dikembangkan dengan tujuan untuk meningkatkan angka kelangsungan hidup, memberikan efek samping yang lebih ringan, dan memberikan prognosis yang lebih baik terhadap penderita kanker paru NSCLC. Terapi target merupakan salah satu pengobatan yang dapat meningkatkan kualitas hidup dan angka kelangsungan hidup penderita kanker paru NSCLC, tetapi sering menimbulkan resistensi sehingga perlu dikembangkan terapi target lain yang lebih efisien terhadap penderita kanker paru NSCLC.

