

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker paru merupakan keganasan yang terjadi di dalam paru akibat adanya pertumbuhan sel abnormal dan tidak terkendali.¹ Berdasarkan gambaran histopatologi kanker paru dibagi ke dalam dua kelompok, yaitu; (i) *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) dan *Small Cell Lung Cancer* (SCLC). NSCLC terdiri dari adenokarsinoma, *squamous cell carcinoma*, *large cell carcinoma*, *mixed cell carcinoma* dan (ii) *Small Cell Lung Cancer* (SCLC). NSCLC lebih sering ditemukan yaitu sekitar 75% dan jenis NSCLC yang paling sering ditemukan adalah adenokarsinoma yaitu sekitar 40%.²

Sejak tahun 1985 kanker paru merupakan salah satu jenis kanker yang paling sering dijumpai di seluruh dunia.³ Angka kematian dan angka kejadian akibat kanker paru terus meningkat setiap tahunnya. Hal ini diduga berhubungan dengan beberapa faktor seperti pertumbuhan penduduk, sosioekonomi, dan penggunaan tembakau.³⁻⁵ Hingga saat ini kanker paru masih menjadi penyebab kematian tersering akibat kanker di dunia.⁶

Prevalensi kanker paru di Indonesia pada tahun 2018 mencapai 12,4% dengan angka kematian 10,9%.⁶ Kanker paru lebih sering dijumpai pada pria dibandingkan wanita dan insidensinya meningkat pada usia lebih dari 50 tahun.^{7,8} Pada tahun 2019 angka kejadian kanker paru pada pria mencapai 19,4 per 100.000 penduduk dengan rata-rata kematian 10,9 per 100.000 penduduk.^{9,10} Sekitar 80% kasus kanker paru di Indonesia terjadi pada perokok, namun terdapat beberapa penelitian yang menyatakan bahwa 10-15% kasus kanker paru terjadi pada individu yang tidak merokok. Hal ini menunjukkan adanya faktor lain yang berperan dalam timbulnya kanker paru, antara lain faktor lingkungan, faktor herediter, dan adanya mutasi gen.^{3,6,10}

Mutasi gen yang dapat ditemukan pada kanker paru antara lain, yaitu : (i) *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), (ii) *Kristen Rat Sarcoma* (K-RAS), (iii) *Serine/threonine Kinase 11* (STK11), (iv) *B type Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Kinase* (B-RAF), (v) *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK), dan lainnya.¹¹ Mutasi gen EGFR merupakan salah satu jenis mutasi yang paling sering ditemukan khususnya pada kasus NSCLC jenis adenokarsinoma, yakni mencapai 51,4%. Sekitar 69% kanker paru yang terjadi pada usia kurang dari 50 tahun disebabkan oleh mutasi gen.¹²

Gen EGFR termasuk dalam golongan protein ErbB1, yang berperan dalam proliferasi sel dan proses apoptosis sel. Gen EGFR terletak pada kromosom 7p11.2, mengkode sekitar 464 asam amino, dan terdiri dari 28 *exon*.^{13,14} Mutasi gen EGFR sering terjadi pada *exon* 18, 19, 20, dan 21.^{15,16} Terdapat beberapa jenis mutasi yang dapat terjadi, antara lain: delesi pada *exon* 19, insersi pada *exon* 20, dan *missense mutation* pada *exon* 18 dan 21.¹⁶⁻¹⁹

Pemeriksaan mutasi gen EGFR pada kanker paru berguna untuk menentukan regimen yang akan digunakan dalam terapi target dan saat ini telah tersedia terapi target terhadap mutasi gen EGFR. Mekanisme terapi target adalah menghambat molekul protein yang dihasilkan oleh gen yang mengalami mutasi, sehingga dapat menghambat proliferasi sel dan meningkatkan apoptosis sel kanker.²⁰⁻²²

Mutasi gen EGFR dapat diketahui dengan beberapa metode pemeriksaan biologi molekuler seperti *direct sequencing*, *Real Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR), *Restriction Fragment Length Polymorphism* (RFLP), *Fluorescence In Situ Hybridization* (FISH), *Peptide Nucleic Acid-Locked Nucleic Acid Polymerase Chain Reaction Clamping* (PNA-LNA PCR Clamping), *High Resolution Melting* (HRM), *Amplification-Refractory Mutation System* (ARMS), dan lainnya.²³⁻²⁶

Sampel yang digunakan untuk pemeriksaan biologi molekuler dapat diperoleh dengan dua metode, yaitu *liquid biopsy* dan *tissue biopsy*.^{22,27,28} *Tissue biopsy* adalah metode yang digunakan untuk mengambil sampel berupa jaringan dari organ dengan tindakan *invasive*.²⁹ Jaringan yang diperoleh dengan metode *tissue biopsy* biasanya memiliki ukuran sekitar 0,5-1cm.³⁰ Hasil *tissue biopsy* biasanya

akan diawetkan terlebih dahulu dalam larutan formalin dan selanjutnya ditanam dalam blok lilin parafin atau disebut dengan *Formalin-Fixed Paraffin Embedded Tissue* (FFPET).³¹ Metode *liquid biopsy* merupakan prosedur diagnostik *non-invasive* dengan sampel berupa cairan tubuh seperti darah, cairan serebrospinal, saliva, dan urine. Metode *liquid biopsy* dapat mendeteksi sel tumor yang bersirkulasi atau disebut dengan *circulating tumor DNA* (ctDNA).³²⁻³⁶

Kanker paru membutuhkan penanganan dan tindakan yang cepat dan terarah. Penegakkan diagnosis dan penentuan terapi kanker paru secepat mungkin akan sangat membantu pasien untuk mendapatkan kualitas serta tingkat kelangsungan hidup yang lebih baik. Keberhasilan dalam mendeteksi adanya mutasi gen EGFR sangat bergantung pada sensitivitas dan spesifisitas dari teknik molekuler yang akan digunakan, kualitas sampel, kualitas DNA (fragmentasi DNA), dan jumlah sampel DNA yang diperoleh. Selain itu biaya operasional dan waktu pemeriksaan juga menjadi pertimbangan dalam pemilihan metode yang akan digunakan. Diharapkan dengan adanya studi pustaka ini dapat membantu tenaga medis dalam memilih metode pemeriksaan yang paling sesuai.

1.2 Masalah Yang Akan Dibahas

Berdasarkan latar belakang diatas, maka masalah yang akan dibahas adalah perbandingan antara metode *direct sequencing*, RT-PCR, RFLP, dan FISH untuk mendeteksi mutasi gen EGFR pada pasien adenokarsinoma paru.