

**KARAKTERISTIK KLINIS ADENOCARCINOMA PARU
YANG DICURIGAI MUTASI T790M**

***CLINICAL CHARACTERISTICS OF LUNG ADENOCARCINOMA
SUSPECTED T790M MUTATION***



NUR ZAM ZAM

C185191002

Pembimbing

Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, K-P

Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

**KARAKTERISTIK KLINIS ADENOCARCINOMA PARU
DENGAN MUTASI T790M**

*CLINICAL CHARACTERISTICS OF LUNG ADENOCARCINOMA
SUSPECTED T790M MUTATION*

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat memperoleh gelar
DOKTER SPESIALIS 1

Program studi
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Disusun dan diajukan oleh

**dr. NUR ZAM ZAM
C185191002**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**KARAKTERISTIK KLINIS ADENOCARCINOMA PARU
YANG DICURIGAI MUTASI T790M**

Disusun dan diajukan oleh

NUR ZAM ZAM
Nomor Pokok : C185191002

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal 03 Agustus 2023 dan telah dinyatakan memenuhi syarat kelulusan

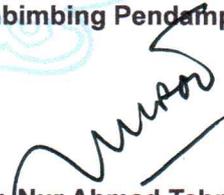
Menyetujui,

Pembimbing Utama



Dr.dr. Harun Iskandar, Sp.P(K),Sp.PD,K-P
NIP. 19750613 200812 1 002

Pembimbing Pendamping



Dr.dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD,K-P, Sp.P(K)
NIP.1959041 2198511 1 001

**Ketua Program Studi Pulmonologi dan
Kedokteran Respirasi**



Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)
NIP. 19720617 2000 12 2001

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**



Prof.Dr.dr. Haerani Rasyid, M.Kes,Sp.PD-KGH,Sp.GK(K)
NIP. 19680530 199603 2 001

ABSTRAK

KARAKTERISTIK KLINIS ADENOCARCINOMA PARU YANG DICURIGAI MUTASI T790M

Nur Zam Zam

Pendahuluan : Mutasi pada reseptor faktor *Epidermal Growth Factor Receptor*(EGFR) tirosin kinase telah muncul sebagai target pengobatan penting untuk kanker paru jenis Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK), resistensi yang disebabkan oleh mutasi T790M terus berkembang, tetapi banyak yang masih belum diketahui. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pasien positif T790M memiliki PFS yang lebih lama pada pengobatan erlotinib, *survival rate* yang lebih lama setelah pengobatan TKI, dan OS yang lebih lama dibandingkan dengan pasien negatif T790M.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan retrospektif, yang dilakukan di rumah sakit Pendidikan, dengan mengumpulkan data rekam medis Pasien yang diperiksa mutasi T790M

Oktober 2019 -juli 2022

Hasil dan diskusi : Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna antara subjek yang mutasi T790M mendapat terapi Osimertinib dengan nilai ($p= 0,001$) dengan survival time yang mutasi T790M yaitu 19.88 bulan dibandingkan dengan tanpa mutasi T790M dengan nilai P ($0,005$). Selain itu didapatkan hubungan yang bermakna antara status merokok pada Pasien yang mengalami mutasi T790M dan tanpa mutasi T790M ($p 0.003$)

Kesimpulan : subjek yang mutasi T790M dengan terapi osimertinib memberikan angka survival rate 1 tahun jauh lebih baik dibandingkan mutasi T790M tanpa Osimertinib.

Kata kunci : adenocarcinoma, epidermal growth factor, T790M

ABSTRACT

CLINICAL CHARACTERISTICS OF LUNG ADENOCARCINOMA SUSPECTED T790M MUTATION

Nur Zam Zam

Introduction : *Mutations in the tyrosine kinase receptor Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) have emerged as an important treatment target for lung cancer, a type of Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC), resistance caused by T790M mutations continues to increase, but there are still many who do not is known . Several studies have shown that T790M positive patients have a longer PFS on erlotinib treatment, longer survival rates after TKI treatment, and longer OS than T790M negative patients.*

Methods: *this study was a correlation study conducted using Methods: This research is an analytic observational study with a retrospective approach, which was conducted at a educational hospital, by collecting medical record data for patients who were examined for the T790M mutation. October 2019 - July 2022*

Results and discussion: *In this study, a significant association was found between subjects with T790M mutation who received Osimertinib therapy with a value ($p = 0.001$) and survival time with T790M mutation, namely 19.88 months compared to those without T790M mutation with a P value (0.005). In addition, a significant relationship was found between smoking status in patients who had the T790M mutation and without the T790M mutation ($p 0.003$).*

Conclusion: *subjects with T790M mutations treated with osimertib had a much better 1-year survival rate than those with T790M mutations without osimertinib.*

Keyword : *adenocarcinoma, epidermal growth factor, T790M*

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Saya bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Nur Zam Zam
NIM : C185191002
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Departemen : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukri atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atau perbuatan tersebut.

Makassar, Mei 2023

Yang menyatakan,

dr. Nur Zam Zam

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT karena rahmat dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan usulan penelitian ini. Penulisan usulan penelitian ini dilakukan untuk memenuhi syarat dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Tahap I pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, maka sulit untuk menyelesaikan usulan penelitian ini. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada

1. **Dr.dr. Harun Iskandar, Sp.PD K-P,Sp.P(K)** sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
2. **Dr.dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P. Sp.P(K)** sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.

Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kami sampaikan kepada **dr. Arif Santoso, Sp.P(K), PhD, FAPSR, Dr. dr. Nurjannah Lihawa, Sp.P(K) dan dr. Harry Azka Putrawan, Sp.P(K)** sebagai Tim Penguji yang tidak jemu-jemunya memberikan saran, masukan dan koreksi demi kesempurnaan penelitian dan penyusunan tesis ini.

Perkenankan saya menyampaikan penghargaan terima kasih yang setinggi-tingginya kepada :

1. **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A** selaku Rektor UNHAS sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti Pendidikan di Universitas Hasanuddin, dan **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M. Sc,** selaku Rektor UNHAS saat ini.
2. **Prof. dr. Budu M, Ph.D, Sp.M (K), M.Med.Ed** selaku Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK (K)** selaku Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS saat ini.
3. **dr. Uleng Bahrin, Sp.PK (K), PhD** selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran UNHAS sebelumnya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan

Kedokteran Respirasi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan **Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN** selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran UNHAS saat ini.

4. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri Sp.PD, (K-P), Sp.P(K)**, sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS sebelumnya, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan **dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K), FAPSR** sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS saat ini.
5. **Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P (K)** sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS sebelumnya, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K), FISR** sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS saat ini.
6. **Dr. dr. Nurjannah Lihawa, Sp.P (K)** sebagai Sekretaris Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
7. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada staf pengajar **Dr. dr. Jamaluddin Madolangan, Sp.P(K), FAPSR, dr. Edward Pandu Wiriansya, Sp.P(K), dr. Bulkis Natsir, Sp.P(K), dr. Sitti Nurisyah, Sp.P(K), dr. Hasan Nyambe, M.Med.Ed, Sp.P dan dr. Sitti Munawwarah, Sp.P** atas segala bimbingan dan pengarahan yang sangat berguna selama penulis mengikuti pendidikan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS.
8. **dr. Fitri Audiniah, Muhammad Khaeruddin, dan Hafidza Salsabila** selaku istriku dan anak-anakku tercinta, yang selalu memberi semangat dan dukungan serta doa dalam menjalankan tesis ini.
9. Teman-teman seangkatan Pneumothorax 2019, **dr Fared Rofiansyah Noor, dr. Alfiah, dr. Dwi Anggita, dr. Siti Ayu Saputri, dr. Julinda T. Jayanti** yang selalu memberikan semangat selama Pendidikan termasuk selama proses penyelesaian tesis ini.

10. **Staf Administrasi** dan **Rekan-Rekan PPDS** Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
11. **Orang Tua** dan **Keluarga Besar** yang telah memberikan dukungan moral dan material serta teman-teman yang banyak membantu dalam penyelesaian tesis ini.
12. Kepada Saudara/saudari, kerabat dan sahabat yang namanya tidak sempat saya tuliskan satu demi satu namun telah banyak membantu dan memberi dukungan selama mengikuti pendidikan dan atau melaksanakan penelitian hingga selesainya tesis ini, kami ucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi tingginya.

Tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan masukan, saran dan perbaikan terhadap tesis ini. Penulis pun menyampaikan permohonan maaf yang tulus kepada semua pihak atas segala kekhilafan dan kesalahan yang diperbuat. Semoga ilmu yang penulis dapat selama proses pendidikan dapat bermanfaat untuk sesama dan semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala mencurahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Amin YRA.

Makassar, Mei 2023

Penulis

DAFTAR ISI

SAMPUL	ii
ABSTRAK	iii
ABSTRACT	iv
HALAMAN PENGESAHAN	v
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.4. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1. Adenokarsinoma Paru.....	5
2.1.1. Definisi dan Klasifikasi.....	5
2.1.2. Epidemiologi	6
2.1.3. Aspek Biologi Molekuler.....	8
2.1.4. Diagnosis.....	18
2.1.5. Modalitas Terapi.....	21
2.2. Tyrosine Kinase Inhibitor.....	24
2.2.1. Definisi	24
2.2.2. Mekanisme Aksi	25
2.2.3. Klasifikasi	26
2.2.4. Aplikasi Klinis.....	27
2.2.5. Resistensi.....	28
2.3. Mutasi T790M	29
2.3.1. Definisi	29
2.3.2. Pemeriksaan CTDNA T790M.....	30
2.3.3. Implikasi Klinis	32
2.4. Luaran Pasien Adenokarsinoma Paru dengan Mutasi T790M Pascaterapi Tyrosine Kinase Inhibitor.....	33
2.5. Kerangka Teori	36
2.6. Kerangka Konsep.....	38
BAB III METODE PENELITIAN	39

3.1. Rancangan Penelitian.....	39
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	39
3.3. Penentuan Sumber Data.....	40
3.4. Variabel Penelitian	41
3.5. Prosedur Penelitian.....	42
3.5.1 Persiapan	42
3.5.2. <i>Sampling</i> Tumor.....	42
3.5.3. Perekrutan Subjek	43
3.5.4. Pengumpulan Data.....	43
3.6. Alur Penelitian.....	44
3.7. Analisis Data	44
BAB IV HASIL.....	45
4.1. Karakteristik Sampel.....	45
4.2. Karakteristik Pasien Adenocarcinoma Paru dengan Mutasi T790M	47
4.3. Profil Klinis Pasien Adenocarcinoma Paru dengan Mutasi T790M.....	49
4.4. Luaran Pasien Adenokarsinoma Paru dengan Mutasi T790M selama 1 tahun.....	51
4.5 Survival Analysis Pasien Adenokarsinoma Paru berdasarkan mutasi T790M.....	53
BAB V PEMBAHASAN.....	56
BAB VI PENUTUP	66
DAFTAR PUSTAKA.....	68

DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1. Rancangan Penelitian	39
Gambar 3.2. Ilustrasi rancangan penelitian	44
Gambar 4.2. Analisis Waktu Kesentasan pada Adenokarsinoma Paru berdasarkan Mutasi T790M.....	55

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Gen yang terlibat dalam patogenesis molekuler adenokarsinoma paru beserta perubahan genetik dan frekuensinya	10
Tabel 2.2. <i>Staging</i> kanker paru berdasarkan descriptor T, N, dan M.....	19
Tabel 4.1. Karakteristik Sampel Penelitian	46
Tabel 4.2. Hubungan Mutasi T790M terhadap Karakteristik Pasien Adenokarsinoma Paru Stadium Lanjut Mutasi T790M.....	48
Tabel 4.3. Hubungan Mutasi Gen T790M terhadap Profil Klinis Pasien Adenokarsinoma Paru Stadium Lanjut Mutasi T790M.....	50
Tabel 4.4. Luaran Pasien Adenokarsinoma Paru berdasarkan Mutasi Gen T790M.....	51
Tabel 4.5. Gambaran Mutasi EGFR Sebelum mutasi T790M.....	52
Tabel 4.6. Luaran Pasien Adenokarsinoma Paru berdasarkan Mutasi Gen T790M.....	52
Tabel .4.7 Luaran Pasien Adenokarsinoma Paru berdasarkan Mutasi Gen T790M berdasarkan terapi.....	53
Tabel 4.8. Survival Time berdasarkan Mutasi T790M.....	54
Tabel 4.9. Waktu sebelum Progresivitas berdasarkan Mutasi T790M	54

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Mutasi pada reseptor faktor *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) tirosin kinase telah muncul sebagai target pengobatan penting untuk kanker paru jenis Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK), penyakit yang di mana saat ini tingkat kelangsungan hidup lima tahun untuk pasien stadium IV hanya sebesar 1%.¹ Subtipe molekuler dari mutasi EGFR terdapat pada hingga setengah dari pasien KPKBSK pada populasi Asia dan sekitar 10% pada populasi orang Barat.^{2,3} Penyakit ini juga ditemukan lebih sering pada wanita, yang tidak pernah merokok dan kanker dengan histologi adenokarsinoma.² Luaran klinis pasien KPKBSK telah mengalami perbaikan sejak diperkenalkannya penghambat tirosin kinase untuk EGFR (EGFR-TKIs).

Penghambat tirosin kinase generasi pertama (TKI), termasuk erlotinib dan gefitinib telah terbukti lebih unggul daripada kemoterapi sebagai pengobatan lini pertama untuk pasien KPKBSK dengan mutasi EGFR, yang mengarah pada *progression-free survival* (PFS) yang lebih lama.⁴ Namun, *overall survival* (OS), bagaimanapun belum terbukti secara statistik berbeda antara TKI generasi pertama dan kemoterapi, hal ini dimungkinkan karena adanya persilangan pada perkembangan penyakit. Dari dua jenis mutasi EGFR yang paling sering terjadi, pasien dengan delesi ekson 19 baru-baru ini ditemukan memiliki PFS yang lebih lama jika menjalani pengobatan TKI dan juga OS yang lebih lama dibandingkan dengan pasien yang mengalami *point mutation* L858R.^{7,8}

Meskipun manfaat inisial yang didapatkan dari terapi TKI, sebagian besar pasien KPKBSK dengan mutasi EGFR yang aktif dapat mengalami resistensi selama pengobatan, umumnya 9-14 bulan setelah dimulainya pengobatan TKI.^{7,8} Mutasi EGFR sekunder (T790M) menyumbang 30-50% dari resistensi terhadap TKI generasi pertama dan kedua (gefitinib, erlotinib, dan afatinib) sekitar 9-12 bulan setelah terapi awal.⁹ Mutasi T790M muncul saat kanker berkembang,¹⁰ dimana hal itu adalah residu yang bersifat *putative gatekeeper*.¹¹ TKI generasi ketiga yang bersifat ireversibel (osimertinib) dikembangkan untuk menghindari secara efektif residu besar, mutasi EGFR dan T790M. Hal ini menyebabkan PFS selama 7-10 bulan.¹²

Selain itu, terjadi perbaikan substansial pada pasien dengan KPKBSK metastatik yang kankernya berkembang setelah pengobatan TKI generasi pertama dan tumornya mengalami mutasi T790M.¹³ Namun, osimertinib adalah racun bagi jaringan sehat yang mengekspresikan EGFR *wild type*, terutama pada kulit, saluran pencernaan, dan mata.¹⁴ Penelitian mengenai resistensi yang disebabkan oleh mutasi T790M terus berkembang, tetapi banyak yang masih belum diketahui. Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa pasien positif T790M memiliki PFS yang lebih lama pada pengobatan erlotinib,¹⁵ *survival rate* yang lebih lama setelah pengobatan TKI,¹⁶ dan OS yang lebih lama dibandingkan dengan pasien negatif T790M.^{15,16}

Hal ini menunjukkan bahwa pasien dengan mutasi T790M mungkin memiliki prognosis yang lebih baik dan perkembangan penyakit yang lebih lambat daripada mereka yang mengembangkan mekanisme resistensi lain terhadap TKI. Oleh karena, masih terbatasnya penelitian terkait mutasi T790M pada adenokarsinoma paru di Indonesia, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pasien adenokarsinoma paru dan menentukan insiden, serta mutasi T790M yang dialami oleh pasien dalam bentuk *progression-free survival* dan *survival rate* pasien.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian yaitu bagaimanakah insiden, *progression-free survival*, dan *survival rate* pada adenokarsinoma paru yang diperiksa mutasi T790M.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui insiden, *progression-free survival*, dan *survival rate* pada adenokarsinoma paru yang diperiksa mutasi T790M.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui persentase insiden mutasi T790M pada pasien adenokarsinoma paru
2. Untuk mengetahui *progression-free survival* dan *1-years survival* pada pasien adenokarsinoma paru dengan mutasi T790M dan tanpa mutasi T790M.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Peneliti

1. Hasil penelitian dapat digunakan sebagai bahan masukan dan referensi untuk terapi TKI pada adenokarsinoma paru dengan mutasi T790M.
2. Hasil penelitian dapat memberikan sumbangsih dalam bentuk ilmu pengetahuan mengenai insiden, *progression-free survival*, dan *survival rate* pada adenokarsinoma paru dengan mutasi T790M.

1.4.2 Manfaat untuk Pasien

Hasil penelitian dapat digunakan sebagai dasar untuk mempertimbangkan efektifitas terapi TKI pada pasien adenokarsinoma paru dengan mutasi T790M.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Adenokarsinoma Paru

Kanker paru masih merupakan kontributor utama mortalitas akibat kanker di seluruh dunia hingga kini.¹⁷ Jika dibandingkan dengan sub tipe histologis lainnya, adenokarsinoma paru masih mendominasi kasus kanker paru baik pada laki-laki maupun perempuan.¹⁸ Pada kumpulan subbab berikut akan dipaparkan lebih detail mengenai adenokarsinoma paru dengan fokus pada tata laksana.

2.1.1. Definisi dan Klasifikasi

Bermula dari klasifikasi kanker paru dalam konteks yang terluas, terdapat dua kelompok utama dari kanker paru yakni tipe karsinoma paru sel kecil (KPKSK) dan karsinoma paru bukan sel kecil (KPKBSK). tumor paru lebih lanjut dibagi menjadi tumor epitel, neuroendokrin, mesenkim, limfohistiosit, asal ektopik, dan metastase. Subtipe adenokarsinoma termasuk ke dalam tumor epitel pada tipe KPKBSK, bersama dengan *squamous cell carcinoma* (SCC). Pengodean morfologi berdasarkan *International Classification of Diseases for Oncology* (ICDO) untuk adenokarsinoma adalah 8140/3, dimana angka setelah garis miring menandakan sifat malignan.¹⁹

Tumor paru pada pengenalan bagi klasifikasi terbaru tersebut dinyatakan bahwa terdapat penambahan sedikit entitas baru untuk tumor paru, sedangkan perubahan minor bagi subtipe adenokarsinoma berupa

sistem *grading* baru adenokarsinoma terdiferensiasi oleh *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) tanpa adanya perubahan pada subtype utama adenoma paru non-musinosa invasif.²⁰

Definisi terminologi adenokarsinoma berdasarkan nomenklatur tumor malignan sendiri dapat dikaji dari dua kata penyusunnya, yaitu adeno- dan karsinoma. Karsinoma mengacu pada neoplasma malignan yang berasal dari sel epitel, sedangkan awalan adeno- menunjukkan kualifikasi lebih lanjut berdasarkan pola pertumbuhannya yang glanduler. Identifikasi organ asal dari proses keganasan menambahkan deskriptor terakhir dalam nomenklatur, dimana dalam konteks ini adalah adenokarsinoma paru.²¹

2.1.2. Epidemiologi

Mortalitas akibat kanker paru merupakan yang tertinggi dengan jumlah absolut hampir mencapai 1,8 juta (18%) berdasarkan laporan *Global Cancer Observatory* (Globocan). Meskipun demikian, kanker paru menempati peringkat kedua kasus kanker tersering secara global setelah kanker payudara dengan prevalensi 5 tahun sebesar 2,6 juta atau 33,42 kasus per 100.000 jiwa. Jumlah kasus baru juga menempati posisi yang sama dengan 2,2 juta kasus (11,4%) dan risiko kumulatif sebesar 2,74.²² Laporan di Indonesia terkait mortalitas akibat kanker paru sejalan dengan laporan global dengan 30,8 ribu kematian (13,2%), namun sebaliknya dengan jumlah kasus baru sebanyak 34,7 ribu (8,8%) yang masih di bawah kanker payudara dan serviks. Prevalensi 5 tahun kanker paru di Indonesia

menempati posisi yang lebih rendah lagi dengan 37,6 ribu kasus dan proporsi 13,77 kasus per 100.000 jiwa.²³

Mewakili Tumor paru lebih dari 80-85% kanker paru dimana sekitar 40% diantaranya adalah adenokarsinoma, 25-30% adalah SCC, dan 10-15% adalah *large cell carcinoma*. Adenokarsinoma adalah subtipe histologis kanker paru yang paling umum pada semua jenis kelamin. Sebelum tahun 1990-an, SCC paru adalah subtipe histologis yang paling umum terutama pada laki-laki. Semenjak saat itu, kejadian adenokarsinoma meningkat menjadi lebih besar daripada SCC di Amerika Serikat, Kanada, banyak negara Eropa, dan Jepang. Namun, peralihan ini belum diamati di negara lain seperti Spanyol dan Belanda. Angka adenokarsinoma yang relatif lebih tinggi dibandingkan dengan kanker paru SCC dan *small cell* diamati pada perempuan setidaknya sejak tahun 1970-an. Akibatnya, proporsi adenokarsinoma meningkat di banyak negara seiring dengan peningkatan insiden kanker paru pada perempuan. Temuan ini mungkin mencerminkan perbedaan jenis rokok (termasuk versi filter dan rendah tar) yang lebih sering digunakan oleh perempuan serta kecenderungan genetik dan paparan lingkungan pada perempuan yang tidak pernah merokok.^{18,24}

Pergeseran temporal dalam diagnosis histologis ini sebagian besar dikaitkan dengan meluasnya penggunaan filter dan peningkatan jumlah nitrosamin spesifik tembakau dalam tembakau. Pada awal abad ke-20 sebagian besar rokok yang diproduksi secara massal tidak memiliki filter yang mencegah penghirupan dalam dan asap tembakau yang terbakar terutama mengenai trakea dan bronkus yang mengakibatkan tingginya

tingkat diagnosis SCC terutama pada laki-laki. Ketika rokok yang berfilter diperkenalkan, asap tembakau yang dibakar menyebar lebih dalam ke dalam saluran napas karena penghirupan yang lebih dalam menghasilkan adenokarsinoma dengan distribusi yang lebih perifer.²⁴

2.1.3. Aspek Biologi Molekuler

Target molekuler yang akan dipaparkan dipertimbangkan berdasarkan frekuensi kejadian perubahan genetik tersebut pada adenokarsinoma paru berdasarkan profil molekuler komprehensif oleh *The Cancer Genome Atlas* (TCGA) beserta tinjauan pada Tabel 2.1. Laporan oleh TCGA mengidentifikasi 18 mutasi genetik tersering yang berturut-turut ditemukan pada gen TP53 (46%), KRAS (33%), KEAP1 (17%), STK11 (17%), EGFR (14%), NF1 (11%), BRAF (10%), SETD2 (9%), RBM10 (8%), MGA (8%), MET (7%), ARID1A (7%), PIK3CA (7%), SMARCA4 (6%), RB1 (4%), CDKN2A (4%), U2AF1 (3%), dan RIT1 (2%).²⁵

Mutasi T790M adalah gen resistensi didapat yang pertama kali dilaporkan [4]. Mutasi T790M secara struktural menghambat pengikatan EGFR-TKI generasi pertama ke situs pengikatan ATP. Ketika mutasi T790M ditambahkan ke mutasi aktivasi EGFR, afinitas EGFR untuk ATP meningkat, sedangkan sifat pengikatan EGFR-TKI relatif menurun. Oleh karena itu, sinyal hilir tidak dihambat dan kanker ditoleransi. Diperkirakan bahwa sejumlah kecil sel kanker yang memiliki mutasi T790M sekunder selain mutasi EGFR aktif mungkin sudah ada sebelum pengobatan dengan EGFR-TKI dan secara bertahap menjadi dominan selama pengobatan dengan EGFR-TKI generasi pertama (misalnya, gefitinib dan erlotinib).²⁵

Sekitar 75% dari adenokarsinoma paru yang diperiksa memiliki perubahan genetik yang mendorong jalur persinyalan *receptor tyrosine kinase* (RTK)/RAS/RAF. Sebanyak 62% kasus menunjukkan perubahan genetik *driver* yang mendorong jalur RTK/RAS/RAF, diantaranya mutasi pada KRAS (32%), EGFR (11%), dan BRAF (7%). Perubahan genetik lain yang mempromosikan jalur RTK/RAS/RAF termasuk *skipping* MET ekson 14 (4,3%), mutasi ERBB2 (atau HER2) (1,7%), fusi ROS1 (1,7%), fusi ALK (1,3%), mutasi MAP2K1 (0,9%), fusi RET (0,9%), mutasi NRAS (0,4%), dan mutasi HRAS (0,4%). Pemeriksaan jumlah salinan DNA dari 38% kasus yang tersisa tanpa perubahan genetik *driver* yang mempromosikan jalur RTK/RAS/RAF mengungkapkan amplifikasi onkogen di jalur RTK/RAS/RAF: amplifikasi ERBB2 (0,9%) dan amplifikasi MET (2,2 %).²⁵

Keterangan mengenai karakteristik sosiodemografi dan relevansinya dengan tiap proses patogenesis juga akan dibahas, karena kontribusi penyimpangan gen *driver* terhadap perkembangan adenokarsinoma berbeda menurut status merokok, jenis kelamin, dan etnis. Meskipun demikian, *driver* onkogen ditemukan saling eksklusif pada kohort dengan ras yang berbeda, sehingga dapat disimpulkan bahwa sekumpulan *driver* onkogen yang sama dapat menyebabkan adenokarsinogenesis paru terlepas dari perbedaan etnis.²⁷

Tabel 2.1. Gen yang terlibat dalam patogenesis molekuler adenokarsinoma paru beserta perubahan genetik dan frekuensinya.

Gen	Perubahan genetic	Frekuensi
EGFR	Mutasi	10-40%
ALK	Translokasi	4%
ROS1	Translokasi	2%
RET	Translokasi	2%
BRAF	Mutasi	2%
MET	Amplifikasi	5%
HER2	Mutasi	2%
FGFR1	Amplifikasi	3%
PIK3CA	Mutasi	<2%
PTEN	Inaktivasi	2%
DDR2	Mutasi	<1%

ALK: *anaplastic lymphoma kinase*; BRAF: *B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase*; DDR2: *discoidin domain receptor 2*; EGFR: *epidermal growth factor receptor*, FGFR1: *fibroblast growth factor receptor 1*; HER2: *human epidermal growth factor receptor 2*; MET: *met proto-oncogene*; PIK3CA: *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*; PTEN: *phosphatase and tensin homolog*; RET: *ret proto-oncogene*; ROS1: *ros proto-oncogene 1*.

Pembahasan mengenai aspek biologi molekuler dari tiap target molekuler akan dibagi menjadi tiga bagian besar: 1) bagaimana perubahan genetik berperan sebagai *driver* bagi proses onkogenetik, 2) kaitan dari proses patogenesis tersebut dengan ciri klinikopatologis yang berkesinambungan, dan 3) penargetan terapi beserta mekanisme resistensinya. Meskipun banyak penyimpangan gen terakumulasi selama perkembangan setiap kasus adenokarsinoma paru, kanker ini terutama didorong oleh penyimpangan onkogen tunggal yang memainkan peran utama dalam onkogenesis dan perkembangan tumor. Penyimpangan ini dengan demikian disebut sebagai "*onkogen driver*".²⁷

Fungsi EGFR mengode tirosin kinase transmembran dengan domain pengikat ligan ekstraseluler dan domain tirosin kinase intraseluler. Mutasi somatik yang mengaktivasi terdapat pada ekson 18-21 dari domain tirosin kinase. Delesi pada ekson 19 dan mutasi titik L858R pada ekson 21 terjadi pada 90% dari semua mutasi EGFR. Dalam sebagian besar kasus, mutasi EGFR tidak bertumpang tindih dengan mutasi *driver* lain yang ditemukan pada KPKBSK. Adenokarsinoma dengan mutasi EGFR ditandai oleh etnis Asia, jenis kelamin wanita, usia muda, dan riwayat tidak merokok atau perokok ringan.^{26,28} Etnis Asia membawa faktor risiko endogen dan/atau eksogen yang bertanggung jawab atas perkembangan adenokarsinoma dengan mutasi EGFR. Ide ini konsisten dengan fakta bahwa orang Asia yang tidak pernah merokok memiliki risiko kanker paru yang lebih tinggi daripada orang non-Asia yang tidak pernah merokok. Selain itu, lokus risiko spesifik Asia telah ditemukan pada penelitian sebelumnya.²⁷

Mutasi EGFR terutama ditemukan pada adenokarsinoma. Mutasi ini dikaitkan dengan tingkat respons sebesar 70% terhadap terapi EGFR-*tyrosine kinase inhibitor* (TKI). Mutasi ekson 19 dan 21 sensitif terhadap TKI seperti erlotinib, gefitinib dan afatinib, namun mutasi ekson 18 dan 20 kurang sensitif atau sama sekali tidak sensitif terhadap TKI. Oleh karena itu, analisis mutasi EGFR merupakan penanda prediktif terbaik untuk penggunaan terapi EGFR-TKI di KPKBSK dengan komponen adenokarsinoma; tetapi jenis kelamin, etnis, dan status merokok tidak sesuai untuk digunakan sebagai triase untuk analisis mutasi. Mekanisme resistensi yang paling umum terhadap EGFR-TKI adalah mutasi

gatekeeper T790M, yang disebabkan oleh substitusi basa tunggal C ke T, pada nukleotida 2369.^{26,28}

KRAS

Anggota family gen *rat sarcoma proto-oncogene* (RAS) menyandikan GTPase kecil yang terikat membran dan beralih antara keadaan aktif saat berikatan dengan guanosin trifosfat (GTP) dan inaktif saat terikat guanosin difosfat. Tiga anggota keluarga RAS yang telah dievaluasi secara ekstensif pada manusia adalah homolog onkogen virus Kirsten *rat sarcoma* (KRAS), homolog onkogen virus *neuroblastoma rat sarcoma* (NRAS), dan homolog onkogen virus Harvey *rat sarcoma* (HRAS). KRAS adalah isoform yang paling sering berubah (86%) pada kasus kanker mutan RAS, diikuti oleh NRAS (11%) dan HRAS (3%). Mutasi KRAS berkontribusi dalam sekitar 30% dari adenokarsinoma paru di negara Barat dan 10-15% kasus di Asia. Mutasi KRASG12C sangat lazim (13%) pada pasien yang menderita adenokarsinoma paru dan menyebabkan >50% dari semua kasus mutan KRAS.²⁹

Digunakan KRAS adalah sebagai salah satu pendorong onkogenik paling awal yang ditemukan, terapi yang efektif menarget KRAS masih tetap belum ditemukan. Kanker paru mutan KRAS memiliki luaran yang lebih buruk pada tahap awal dan lanjut, menggambarkan kebutuhan akan agen baru yang menargetkan KPKBSK yang didorong oleh KRAS. Selama hampir empat dekade terobosan terapeutik dalam menargetkan KRAS telah terhambat oleh masalah struktural dan biokimia, yang mendorong persepsi luas bahwa protein RAS tidak dapat ditargetkan. Beberapa faktor

yang berkontribusi terhadap hambatan ini yakni: (i) KRAS mengikat GTP dengan afinitas pikomolar dalam keadaan aktif dan interaksi ini membutuhkan inhibisi yang lebih kuat daripada yang diberikan oleh *inhibitor* tradisional; dan (ii) tidak adanya *binding pocket* yang cukup besar pada KRAS untuk pengikatan molekul kecil. Oleh karena itu, penanganan KRAS mutan difokuskan pada inhibisi asosiasi membran atau lokalisasi subseluler, identifikasi mitra mematikan sintesis, dan penghambatan efektor di hilir.²⁹

BRAF

Mutasi gen ini B-Raf (BRAF) kinase adalah langkah penting dalam persinyalan intraseluler yang memfasilitasi transmisi sinyal dari permukaan sel ke nukleus setelah aktivasi EGFR. BRAF merupakan bagian dari jalur *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) yang berperan besar dalam mengontrol pertumbuhan dan regulasi sel. Dalam jaringan sehat, BRAF kinase dideaktivasi melalui umpan balik negatif setelah sinyal berpindah ke titik berikutnya dalam kaskade. Mutasi BRAF yang terjadi di jalur MAPK menghasilkan aktivasi persinyalan sel hilir yang terus-menerus.³⁰

Mutasi BRAF jarang terjadi pada KPKBSK (1-5%), namun paling sering ditemukan pada adenokarsinoma paru. BRAFV600E secara konsisten digambarkan sebagai varian paling umum yang teridentifikasi, yakni pada lebih dari 50% kasus dengan mutasi BRAF. Varian mutasi BRAF yang tersering dijelaskan bertanggung jawab untuk proses ini adalah mutasi titik dengan substitusi asam glutamat dengan valin yang diberi istilah V600E. Titik di jalur ini telah muncul sebagai target terapeutik yang krusial untuk terapi dengan *inhibitor* BRAF. Resistensi dapat terjadi dengan

pengembangan jalur *bypass* seperti pengalihan persinyalan sel melalui MEK 1/2 kinase.³⁰

HER2

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2 atau ERBB2) adalah reseptor tirosin kinase dari famili ERBB yang dikodekan oleh gen HER2 yang terletak pada kromosom 17. Famili ini mencakup tiga anggota tambahan: EGFR (HER1 atau ERBB1), HER3 (ERBB3), dan HER4 (ERBB4). Reseptor HER2 tidak memiliki ligan yang diketahui serta diaktivasi oleh homodimerisasi atau heterodimerisasi dengan reseptor famili ERBB lainnya. HER2 adalah pasangan pengikat yang disukai untuk reseptor ini dan heterodimer antara EGFR dan HER2 adalah yang paling stabil, menghasilkan augmentasi persinyalan EGFR oleh HER2. HER2 juga memediasi sensitivitas tumor paru EGFR mutant terhadap terapi anti-EGFR. Dimerisasi reseptor HER2 secara katalitik mengaktifkan persinyalan hilir melalui jalur PI3K/AKT/mTOR dan MEK/ERK yang terlibat dalam proliferasi, diferensiasi, dan migrasi seluler.³¹

Aktivasi onkogenik HER2 dapat dihasilkan dari overekspresi protein, peningkatan jumlah salinan gen dari amplifikasi gen atau polisomi kromosom 17, dan mutasi gen yang menyebabkan perubahan molekuler pada reseptor HER2. Pada KPKBSK mutasi gen HER2 terjadi pada ekson 18-21 dari domain tirosin kinase. Dalam dua seri terbesar pasien dengan mutasi gen HER2, insersi *in-frame* pada ekson 20 diidentifikasi pada 100% pasien. Mutasi sering kali mengubah *binding pocket* ATP intraseluler dari reseptor HER2.³¹

Insiden overekspresi protein HER2 diamati pada hingga 35% pasien dengan KPKBSK, sedangkan amplifikasi gen HER2 ditemukan pada 10-20% pasien KPKBSK dan mutasi gen HER2 terlihat pada 2-4% kasus. Mutasi HER2 biasanya saling eksklusif dengan mutasi EGFR, KRAS, dan ALK pada KPKBSK. Dalam populasi tertentu dari pasien negatif mutasi EGFR/KRAS/ALK, kejadian mutasi gen HER2 bisa mencapai hingga 6%. Mutasi HER2 biasanya diamati dengan histologi adenokarsinoma pada wanita yang tidak pernah merokok. Namun, mutasi ini juga telah dijelaskan pada pria perokok berat dengan histologi adenokarsinoma, menunjukkan bahwa pengujian HER2 harus dipandu oleh subtipe KPKBSK daripada fitur subgrup pasien tertentu.³¹

MET

C-mesenchymal-epithelial transition factor (c-MET), reseptor *hepatocyte growth factor* (HGF), adalah reseptor tirosin kinase pengode onkogen yang terutama terdapat di sel epitel dan memainkan peran penting dalam embriogenesis, pertumbuhan tumor, dan metastasis. Gen c-MET terletak pada kromosom 7 q21-31 milik family reseptor HGF yang mengode protein tirosin kinase dan mengatur proses seluler penting termasuk diferensiasi, proliferasi, siklus sel, pergerakan, dan apoptosis. HGF adalah molekul persinyalan parakrin yang diproduksi dan disekresikan oleh sel mesenkim yang merupakan satu-satunya ligan untuk c-MET. Ikatan HGF/c-MET mengarah ke dimerisasi reseptor, autofosforilasi residu tirosin, penambatan substrat, dan aktivasi jaras persinyalan hilir seperti PI3K/AKT, RAS/ERK/MAPK, Wnt/ β -catenin, SRC, dan STAT3²⁰⁻²⁹; dengan demikian,

menyebabkan proliferasi sel yang berlebihan dan terkait erat dengan terjadinya dan perkembangan tumor. Deregulasi persinyalan MET pada KPKBSK dapat menyebabkan invasi tumor dan metastasis, serta dapat berinteraksi dengan jalur persinyalan lain seperti EGFR.³²

Perubahan c-MET pada KPKBSK termasuk mutasi titik, amplifikasi, fusi, dan overekspresi protein, yang berhubungan dengan prognosis yang buruk. Studi praklinis dan klinis sebelumnya menunjukkan bahwa aktivasi MET adalah mutasi *driver* onkogenik primer dan pendorong sekunder dari resistensi yang didapat terhadap terapi yang ditargetkan di subpopulasi genom lainnya. Amplifikasi MET adalah pola resistensi didapat yang tersering untuk EGFR-TKI pada KPKBSK, sebanyak 50-60% untuk EGFR-TKI generasi pertama dan kedua dan 15-19% dari EGFR-TKI generasi ketiga. Selain itu, peningkatan kadar HGF dalam sel tumor dan stroma dapat menyebabkan disregulasi jalur MET dan resistensi EGFR-TKI. Faktanya, efek sinergis *epidermal growth factor* (EGF) dan HGF pada proliferasi sel telah dibuktikan dalam studi praklinis KPKBSK.³²

Pedoman uji molekuler untuk menyeleksi pasien kanker paru untuk menerima terapi TKI tertarget oleh *College of American Pathologists* (CAP), IASLC, dan *Association for Molecular Pathology* (AMP) tahun 2018 memberikan rekomendasi vital yang beberapa diantaranya akan dikaji di sini. Pada pedoman disarankan bahwa institusi yang memberikan perawatan untuk pasien kanker paru memiliki pilihan: (1) menawarkan panel kanker komprehensif yang mencakup semua gen (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, ERBB2 [HER2], KRAS, RET) untuk semua pasien yang sesuai,

atau (2) menawarkan pengujian tertarget untuk gen dalam kategori tes yang harus dilakukan (EGFR, ALK, ROS1) untuk semua pasien yang sesuai dan menawarkan panel yang diperluas sebagai tes kedua yang berisi gen kategori kedua (BRAF, MET, ERBB2 [HER2], dan RET).

Pasien yang merupakan kandidat yang cocok untuk uji klinis, kemungkinan setelah melakukan uji KRAS gen tunggal untuk mengecualikan pasien dengan kanker mutan KRAS dari pengujian panel yang diperluas. Selanjutnya, pada pasien adenokarsinoma paru yang memiliki mutasi EGFR yang mensensitisasi terhadap terapi dan telah berkembang setelah pengobatan dengan TKI tertarget EGFR, uji mutasi EGFR T790M harus digunakan untuk memandu pemilihan pengobatan dengan penghambat EGFR generasi ketiga.³⁶

Berbeda dengan terapi untuk SCLC, kemoterapi untuk KPKBSK telah berevolusi selama beberapa tahun terakhir dan menjadi semakin tertarget dan disesuaikan secara individual untuk setiap pasien berdasarkan identifikasi mutasi genetik *driver*. Oleh karena itu, mendapatkan diagnosis histologis dan molekuler pada mereka yang secara fisik cukup fit untuk menjalani pengobatan menjadi sangat penting, terutama karena pengobatan yang lebih baru ini dapat ditoleransi dengan lebih baik oleh pasien daripada kemoterapi standar. Pengobatan pertama yang ditargetkan secara genetik untuk KPKBSK adalah gefitinib. Pengobatan yang diberikan secara oral ini memengaruhi EGFR melalui penghambatan tirosin kinase. Ketika awalnya diberikan kepada semua pasien dengan

KPKBSK, gefitinib ditemukan memiliki respon pada subgrup pasien tertentu, terutama etnis Asia, perempuan, adenokarsinoma dan bukan perokok.

Hal ini mendorong para peneliti untuk menyelidiki mutasi pada gen EGFR yang terbukti diekspresikan secara berlebihan pada mereka yang merespons gefitinib. Sekarang ada beberapa perawatan yang disetujui oleh *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) untuk digunakan pada KPKBSK mutasi EGFR positif: erlotinib, afatanib dan gefitinib. Perawatan tertarget lainnya yang telah disetujui oleh NICE adalah crizotinib untuk KPKBSK positif mutasi ALK/ROS-1 dan osimertinib untuk KPKBSK mutasi EGFR T790M positif.³⁷

2.1.4. Diagnosis

Proses diagnostik diawali dengan *staging* dari kanker paru itu sendiri, dengan mengacu pada manual terbaru edisi ke-8 yang dikembangkan oleh *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) pada tahun 2015 dan diterbitkan oleh *Union for International Cancer Control* (UICC) dan *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) pada tahun 2016 (**Tabel 2.2**). Manual tersebut didasarkan pada data yang dikumpulkan antara tahun 1999 dan 2010 dari 94.708 pasien termasuk KPKSK dan KPKBSK yang dirawat di 35 institusi tersebar pada 16 negara di lima benua. Meskipun kumpulan data agak bias dalam hal persebaran geografis, manual tersebut tetap merupakan manual yang unik dan resmi untuk kanker paru dari AJCC, UICC, dan IASLC. *Staging* individual ditentukan berdasarkan deskriptor tumor (T), kelenjar getah bening (N), dan metastasis (M) menjadi stadium 0

(TisN0M0), I (T1, T2a dengan N0M0), II (T2b, T3 dengan N0M0; T1, T2 dengan N1M0), III (T4N0M0; T3N1, T4N1; T apapun, N2-3M0), dan IV (T dan N apapun, M1).³³

Dalam klasifikasi tumor paru oleh WHO tahun 2015 ditekankan pentingnya kedokteran terpersonalisasi dimana keputusan terapeutik didasarkan pada karakteristik histologi dan genetik dari tumor seorang individu. Berkaitan dengan pemeriksaan histologi, diagnosis kanker paru ditangani tidak hanya pada spesimen reseksi, diagnosis dapat dilakukan melalui prosedur bronkoskopi atau TTNA yang dipandu dengan CT ¹

Tabel 2.2 Staging kanker paru berdasarkan descriptor T, N, dan M.

Deskriptor T (tumor primer)	
Tis	Karsinoma <i>in situ</i>
T1	T1a(mi) – adenokarsinoma minimal invasif T1a – kanker paru unilateral ukuran hingga 1 cm T1b – kanker paru unilateral ukuran >1 hingga 2 cm T1c – Kanker paru unilateral ukuran >2 hingga 3 cm
T2	Invasi pleura viseralis T2a – kanker >3 cm dan ≤4 cm T2b – Kanker >4 cm dan 5 cm
T3	Nodul terpisah dalam lobus yang sama (tumor primer) Invasi dinding dada (termasuk pleura parietalis), nervus frenikus, perikard kanker >5 cm dan ≤7 cm pada dimensi terbesar
T4	Nodul terpisah pada sisi yang sama (tumor primer) tetapi lobus berbeda Invasi diafragma, mediastinum, jantung, trakea, dan esofagus kanker >7 cm pada dimensi terbesar

Deskriptor N (keterlibatan kelenjar getah bening regional)

- N0 Tidak ada metastasis kelenjar getah bening
- N1 Metastasis pada kelenjar getah bening ipsilateral peribronkus, hilus, atau intrapulmoner
- N2 Metastasis pada kelenjar getah bening mediastinum atau subkarina
- N3 Metastasis pada kelenjar getah bening scalenus, supraklavikula, atau mediastinum, hilus kontralateral

Deskriptor M (metastasis jauh)

- M0 Tidak ada metastasis jauh
- M1a Nodul tumor terpisah pada lobus kontralateral atau nodul pleura/perikard atau efusi pleura/perikard malignan
- M1b Metastasis ekstratoraks tunggal
- M1c Metastasis ekstratoraks multiple pada satu atau lebih organ
-

Dikutip dari (34)

Komite Patologi IASLC memberikan rekomendasi praktik terbaik dalam merespons perumusan sebelas pertanyaan utama terkait prosedur diagnostik imunohistokimia pada kasus kanker paru. Ketika difokuskan pada tumor yang kemungkinan berasal dari paru yang pertanyaan utamanya adalah subtipe dari adenokarsinoma atau karsinoma skuamosa, maka rekomendasi dari panel terbatas menyarankan TTF1 dan p40 sebagai kombinasi penanda terbaik untuk praktik sehari-hari. TTF1 adalah penanda tunggal kritis untuk adenokarsinoma, seperti halnya p40 untuk SCC, dengan Napsin-A juga menunjukkan beberapa kegunaan diagnostik sebagai penanda sekunder untuk adenokarsinoma.³⁵

Pedoman uji molekuler untuk menyeleksi pasien kanker paru untuk menerima terapi TKI tertarget oleh *College of American Pathologists (CAP)*, IASLC, dan *Association for Molecular Pathology (AMP)* tahun 2018

memberikan rekomendasi vital yang beberapa diantaranya akan dikaji di sini. Pada pedoman disarankan bahwa institusi yang memberikan perawatan untuk pasien kanker paru memiliki pilihan: (1) menawarkan panel kanker komprehensif yang mencakup semua gen (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET, ERBB2 [HER2], KRAS, RET) untuk semua pasien yang sesuai, atau (2) menawarkan pengujian tertarget untuk gen dalam kategori tes yang harus dilakukan (EGFR, ALK, ROS1) untuk semua pasien yang sesuai dan menawarkan panel yang diperluas sebagai tes kedua yang berisi gen kategori kedua (BRAF, MET, ERBB2 [HER2], dan RET) untuk pasien yang merupakan kandidat yang cocok untuk uji klinis, kemungkinan setelah melakukan uji KRAS gen tunggal untuk mengecualikan pasien dengan kanker mutan KRAS dari pengujian panel yang diperluas. Selanjutnya, pada pasien adenokarsinoma paru yang memiliki mutasi EGFR yang mensensitisasi terhadap terapi dan telah berkembang setelah pengobatan dengan TKI tertarget EGFR, uji mutasi EGFR T790M harus digunakan untuk memandu pemilihan pengobatan dengan penghambat EGFR generasi ketiga.³⁶

2.1.5. Modalitas Terapi

Pembedahan toraks dianggap sebagai standar perawatan bagi penderita kanker paru stadium awal yang dianggap cukup. Teknik bedah modern yang telah dikembangkan termasuk *video-assisted thoracoscopic surgery* (VATS) yang kurang invasif untuk melakukan reseksi paru. Selama 10 tahun terakhir tingkat reseksi bedah telah meningkat dari 9% menjadi hampir 17% dan ahli bedah sekarang lebih mungkin untuk mengoperasi

orang yang berusia lebih dari 70 tahun (usia rata-rata diagnosis kanker paru adalah 73 tahun). Penggunaan teknik operatif *lung-sparing* juga meningkat yang mengakibatkan penurunan kejadian pneumonektomi, sebuah operasi yang diperkirakan memiliki risiko kematian 11% dalam waktu 90 hari.³⁷

Radioterapi terus berkembang dan ada berbagai teknik yang sekarang digunakan untuk mengobati kanker paru dengan tujuan kuratif. *Stereotactic ablative radiotherapy* (SABR), yang telah dikembangkan untuk digunakan pada kanker paru sejak awal tahun 2000, mampu memberikan radiasi dosis besar dengan presisi tinggi dari 1-2 mm ke lesi kecil $<1 \text{ cm}^3$ menggunakan sistem terkoordinasi 3D eksternal yang dihubungkan dengan gerakan selama siklus pernapasan. Modalitas ini terutama disediakan untuk kanker stadium awal yang tidak dapat atau tidak mau menjalani reseksi bedah karena komorbiditas medis. Mengingat keberhasilannya dalam merawat pasien yang tidak dapat dioperasi, penelitian sekarang difokuskan pada penggunaannya pada pasien yang secara medis cocok untuk operasi.³⁷

Awalnya digunakan untuk pengobatan tumor hati primer atau sekunder, radiofrekuensi ablasi (RFA) perkutan untuk tumor paru pertama kali dijelaskan pada tahun 2000 oleh Dupuy dkk. Modalitas ini digunakan untuk tumor atau metastasis paru berbasis perifer stadium awal pada pasien yang tidak dapat dioperasi. Dengan panduan CT, jarum yang dapat diekspansi yang berisi beberapa elektroda dimasukkan secara perkutan ke dalam lesi paru. Arus sinusoidal kemudian dilewatkan melalui elektroda yang menyebabkan kerusakan termal sel dan nekrosis koagulasi. Sebagai

alternatif, *probe* gelombang mikro dapat digunakan untuk mencapai efek ablatif yang sama.³⁷

Berbeda dengan terapi untuk KPKSK, kemoterapi untuk KPKBSK telah berevolusi selama beberapa tahun terakhir dan menjadi semakin tertarget dan disesuaikan secara individual untuk setiap pasien berdasarkan identifikasi mutasi genetik *driver*. Oleh karena itu, mendapatkan diagnosis histologis dan molekuler pada mereka yang secara fisik cukup fit untuk menjalani pengobatan menjadi sangat penting, terutama karena pengobatan yang lebih baru ini dapat ditoleransi dengan lebih baik oleh pasien daripada kemoterapi standar. Pengobatan pertama yang ditargetkan secara genetik untuk KPKBSK adalah gefitinib. Pengobatan yang diberikan secara oral ini memengaruhi EGFR melalui penghambatan tirosin kinase. Ketika awalnya diberikan kepada semua pasien dengan KPKBSK, gefitinib ditemukan memiliki respon pada subgrup pasien tertentu, terutama etnis Asia, perempuan, adenokarsinoma dan bukan perokok.

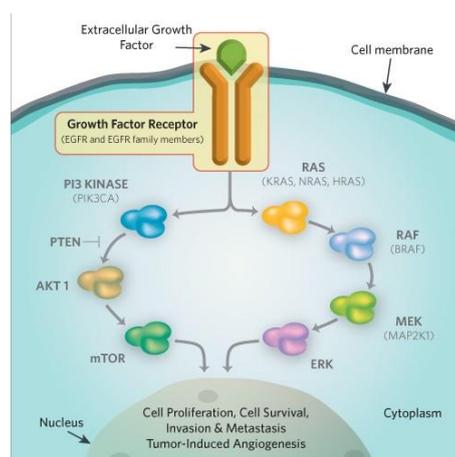
Hal ini mendorong para peneliti untuk menyelidiki mutasi pada gen EGFR yang terbukti diekspresikan secara berlebihan pada mereka yang merespons gefitinib. Sekarang ada beberapa perawatan yang disetujui oleh *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) untuk digunakan pada KPKBSK mutasi EGFR positif: erlotinib, afatanib dan gefitinib. Perawatan tertarget lainnya yang telah disetujui oleh NICE adalah crizotinib untuk KPKBSK positif mutasi ALK/ROS-1 dan osimertinib untuk KPKBSK mutasi EGFR T790M positif.³⁷

2.2. Tyrosine Kinase Inhibitor

2.2.1. Definisi

EGFR (HER1, ErbB1) adalah bagian dari famili reseptor glikoprotein trans-membran yang juga mencakup HER2, HER3 dan HER4. Pada sel normal, ikatan ligan ke domain ekstraseluler EGFR menginduksi homo reseptor dan heterodimerisasi yang mengarah pada perubahan konformasi pada EGFR, aktivasi domain tirosin kinase intraseluler, fosforilasi residu tirosin spesifik dan perekrutan berbagai protein yang mengaktifkan jalur pensinyalan hilir termasuk *mitogen-activated protein kinase* (MAPK), *phosphatidylinositol-3-OH kinase* (PI3K/Akt), dan transduser sinyal dan aktivator jalur yang dimediasi transkripsi (STAT). Hal ini dapat memicu proses biokimia yang menyebabkan sel kanker tumbuh dan berkembang. Pada KPKBSK, protein EGFR diekspresikan pada 50–90% kasus.³⁸

Gambar 1. Mekanisme kerja epidermal growth factor.



(Dikutip dari 40)

Dua pendekatan utama untuk inhibisi EGFR adalah penggunaan penghambat molekul kecil domain tirosin kinase intraseluler dan antibodi monoklonal yang memblokir domain ekstraseluler reseptor. *Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI) adalah sekelompok agen farmakologis yang mengganggu jalur transduksi sinyal protein kinase dengan beberapa mode penghambatan.³⁸ Imatinib adalah obat kemoterapi TKI oral pertama pada tahun 2001 yang dirancang untuk menargetkan protein hibrida BCR-Abl, protein persinyalan tirosin kinase yang diproduksi pada pasien dengan kromosom Philadelphia leukemia myelogenous kronis-positif. Sejak saat itu, penerapan TKI terus berkembang, terutama untuk pengobatan kanker karena peran pentingnya dalam persinyalan seluler.^{16,36}

2.2.2. Mekanisme Aksi

Secara keseluruhan, tirosin kinase memfosforilasi asam amino spesifik pada enzim substrat, yang kemudian mengubah transduksi sinyal yang mengarah ke perubahan hilir dalam biologi seluler. Transduksi sinyal hilir yang dipicu oleh TK dapat memodifikasi pertumbuhan sel, migrasi, diferensiasi, apoptosis, dan kematian.³⁸ Aktivasi atau penghambatan konstitutif, baik dengan mutasi atau cara lain, dapat menyebabkan kaskade sinyal yang tidak teratur, yang dapat menyebabkan keganasan serta patologi lainnya.³⁹ Oleh karena itu, pemblokiran sinyal awal melalui TKI dapat mencegah proses patogenik TK yang bermutasi atau disfungsional.^{38,39}

Terapi TKI dapat menghambat fosforilasi reseptor yang terinduksi ligan (faktor pertumbuhan epidermal) melalui kompetisi pada tempat ikatan Mg-ATP, sehingga mencegah aktivasi tirosin kinase pada sel. Inhibitor kinase bersifat ireversibel atau reversibel. Inhibitor kinase ireversibel cenderung mengikat dan memblokir situs ATP secara kovalen sehingga menyebabkan inhibisi ireversibel.³⁸ Inhibitor kinase reversibel selanjutnya dapat dibagi lagi menjadi empat sub tipe utama berdasarkan konfirmasi kantong pengikat serta motif urutan asam amino awal (ASP-Phe-Gly atau DFG).⁴⁰ TKI langsung bereaksi terhadap EGFR melalui mekanisme ikatan intraseluler, mencegah aktivasi tirosin kinase dan melakukan inhibisi jalur sinyal EGFR.^{39,40}

2.2.3. Klasifikasi

Karakterisasi dari penghambat tirosin kinase yang telah disetujui oleh FDA berdasarkan pada target obat dan interaksinya dengan daerah domain protein kinase yang spesifik untuk setiap target protein kinase. Secara khusus, disposisi DFG-Asp (aktif masuk, keluar tidak aktif), α C-helix (aktif masuk, keluar tidak aktif), dan kerangka regulasi (linier aktif, distorsi tidak aktif) dibuat (lihat **Tabel 2.4**).⁴⁰ Dar dan Shokat mendefinisikan tiga kelas penghambat protein kinase, yang mereka beri label tipe I, II, dan III.⁴¹ Gavrin dan Saiah membagi efektor alosterik menjadi dua kelas (III dan IV). Lamba dan Gosh memberi label molekul bivalen sebagai penghambat tipe V. Molekul yang membentuk kovalensi dengan enzim target diberi label sebagai penghambat tipe VI⁴⁰:

- TKI tipe I: mengikat secara kompetitif ke lokasi pengikatan ATP dari TK aktif. Susunan motif DFG pada TKI tipe I memiliki residu aspartat yang menghadap ke situs katalitik kinase.
- TKI tipe II: berikatan dengan kinase tidak aktif, biasanya di tempat pengikatan ATP. Motif DFG pada TKI tipe II menonjol keluar dari tempat pengikatan ATP. Karena rotasi luar motif DFG, banyak TKI tipe II juga dapat mengeksploitasi daerah yang berdekatan dengan situs pengikatan ATP yang tidak dapat diakses.
- TKI tipe III: tidak berinteraksi dengan kantong pengikat ATP. Penghambat tipe III secara eksklusif mengikat kantong alosterik yang berdekatan dengan daerah pengikatan ATP.
- TKI tipe IV: mengikat situs alosterik jauh dari kantong pengikat ATP.
- TKI tipe V: mengacu pada subset penghambat kinase yang menunjukkan beberapa mode pengikatan.
- TKI tipe VI: penghambat yang berikatan secara kovalen dengan target protein kinasenya.

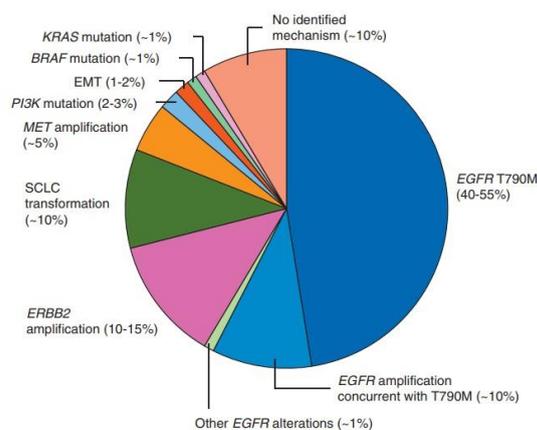
2.2.4. Aplikasi Klinis

TKI digunakan sebagai terapi berbagai macam kanker, salah satunya tumor paru. Hampir semua TKI bekerja efektif bila di administrasikan peroral. Dosis terapeutik dan dosis pemeliharaan unik untuk setiap obat dan berbeda pada setiap pasien.³⁶ Saat menjalankan terapi TKI, banyak faktor yang dapat berkontribusi pada penurunan potensi dan berkembangnya resistensi yang mungkin terjadi. Faktor-faktor ini

termasuk apakah asupan makanan mempengaruhi bioavailabilitas daripada obat, mekanisme metabolisme dan eliminasi obat, fungsi hati dan ginjal, interaksi dengan obat-obat lainnya, adanya obat lain yang mengubah pH lambung, dan karakteristik demografi pasien.³⁶⁻⁴¹

2.2.5. Resistensi

Sejak kanker jenis KPKBSK diketahui disebabkan oleh mutasi reseptor faktor pertumbuhan epidermal (EGFR), TKI-EGFR seperti gefitinib dan erlotinib telah digunakan secara efektif untuk pengobatan klinis. Namun, banyak pasien akhirnya mengalami resistensi obat. Pasien KPKBSK dengan mutasi EGFR yang awalnya berespon terhadap gefitinib atau erlotinib akhirnya kambuh. Resistensi terhadap TKI-EGFR tidak dapat dihindari karena berbagai mekanisme, seperti mutasi sekunder (T790M), aktivasi jalur alternatif (c-Met, HGF, AXL), penyimpangan jalur hilir (mutasi K-RAS, hilangnya PTEN), gangguan jalur apoptosis yang dimediasi TKI-EGFR (polimorfisme delesi 11 / BIM mirip BCL2), transformasi histologis, efusi transporter ATP *binding cassette* (ABC) dan lain-lain.³⁸



Gambar 4. Presentasi mutasi panel onkogen.

(Dikutip dari 38)

Penyebab paling umum dari resistensi sekunder adalah perubahan asam amino treonin-ke-metionin pada posisi 790 (T790M) dari domain EGFR kinase (ditemukan pada 50% kasus) dan amplifikasi MET (ditemukan pada 20% kasus).⁹ Strategi umum yang digunakan untuk mengatasi resistensi TKI-EGFR adalah: 1) menghambat EGFR tirosin kinase secara permanen dengan ikatan silang kovalen reseptor 2) memperluas target reseptor tirosin kinase obat menggunakan penghambat multi-kinase 3) menargetkan jalur PI3K atau STAT5 hilir 4) menargetkan kombinasi jalur atau 5) menargetkan mutan EGFR untuk degradasi.^{37,38}

2.3. Mutasi T790M

2.3.1. Definisi

Mutasi sekunder dari gen EGFR yang dilaporkan pada tahun 2005 menjelaskan resistensi yang didapat terhadap TKI-EGFR. Mutasi ini (terletak di ekson 20) menghasilkan substitusi metionin untuk treonin pada posisi 790 (T790M) dalam domain kinase. Treonine 790 telah ditetapkan sebagai residu "penjaga gerbang", penting untuk mengatur spesifisitas penghambat dalam kantong pengikat ATP. Mutasi T790M meningkatkan afinitas kantong pengikat ATP untuk ATP, sehingga berhasil bersaing dengan TKI, sehingga menimbulkan resistensi.³⁸ Saat ini, dua teori dapat menjelaskan terjadinya mutasi sekunder: subcloning dan induksi mutasi/akuisisi.³⁹

Meskipun jarang terjadi mutasi sekunder sebelum pengobatan, namun mutasi ini ditemukan pada sekitar separuh pasien yang menjalani

terapi TKI-EGFR. Beberapa studi telah mengidentifikasi proporsi tumor yang naif terhadap TKI dan membawa T790M, dan klon resisten ini dapat terjadi setelah terpapar TKI.³⁸ Mutasi T790M dapat hidup berdampingan dengan mutasi lain, seperti L858R dan D761Y. Mutasi T790M juga memiliki aktivitas fosforilasi yang ditingkatkan, terutama dalam kombinasi dengan mutasi L858R. Kombinasi tersebut mengarah pada kelangsungan hidup sel kanker paru-paru, yang menunjukkan bahwa mutan T790M sebenarnya adalah onkogen.⁴⁰

2.3.2. Pemeriksaan CTDNA T790M

Biopsi tumor berulang dari pasien dengan resistensi yang didapat awalnya diperoleh melalui upaya penelitian untuk memastikan mekanisme resistensi tetapi sekarang direkomendasikan untuk membantu memilih terapi lini kedua. Namun, biopsi biasanya berkaitan dengan risiko dan tidak selalu menyediakan jaringan tumor yang cukup untuk analisis genetik. Selain itu, pada pasien dengan beberapa metastasis, yang mungkin heterogen sehubungan dengan mutasi yang didapat, pemilihan situs tunggal untuk biopsi mungkin tidak memberikan profil yang representatif dari keseluruhan mekanisme resistensi dominan dalam pasien.^{42,43} Oleh karena itu, perkembangan teknologi yang ada saat ini yaitu menguji mutasi T790M melalui pengambilan sampel berbasis darah yang dapat memberikan informasi klinis berharga. Teknik ini diperoleh secara noninvasif dan mewakili beberapa lokasi tumor, dan dengan demikian membantu mengidentifikasi pasien yang paling sesuai untuk EGFR TKI

generasi ke-3 yang ditargetkan T790M. Deteksi mutasi T790M pada spesimen darah perifer merupakan alternatif dari biopsi jaringan invasif. Analisis perubahan genetik pada jaringan tumor selama resistensi obat selalu sulit dilakukan pada pasien dengan pengendalian penyakit yang buruk. Situasi lain yang membuat biopsi berulang tidak mungkin dilakukan termasuk tumor yang tidak dapat diakses dan tumor dengan vaskularisasi tinggi atau bronkogram udara.⁴²

Circulating tumor DNA (ctDNA) dapat digunakan sebagai sumber materi genetik yang diturunkan dari tumor. ctDNA dilepaskan ke dalam pembuluh darah dari deposit tumor, dan meskipun ctDNA lebih banyak daripada DNA yang berasal dari *circulating tumor cells* (CTCs), analisis asam nukleat diperumit oleh latar belakang tinggi DNA bebas sel yang dilepaskan dari sel normal. Kedua teknologi berkembang pesat dan akan memainkan peran penting dalam memantau pasien NSCLC dengan mutasi EGFR.⁴² Mendeteksi mutasi genetik pada DNA bebas sel (cfDNA) yang diekstrak dari plasma pasien dalam biopsi cairan non-invasif juga telah digunakan sebagai pengganti jaringan tumor.⁴³ Banyak teknologi telah dikembangkan untuk meningkatkan sensitivitas pendeteksian mutasi genetik non-invasif tersebut.

Tes ini mengevaluasi DNA bebas sel (cfDNA) yang dapat digunakan untuk menilai kelayakan untuk terapi yang ditargetkan. Namun, tes ini tidak dimaksudkan untuk skrining dan pemantauan serial pasien kanker. Pasien dengan hasil tes negatif bisa saja memiliki mutasi T790M. Passiglia et al. dalam meta-analisisnya menemukan sensitivitas 0,67 dan

spesifisitas 0,80 untuk metode deteksi ini. Ditemukan bahwa lebih dari 30% pasien dengan biopsi jaringan T790M positif akan menunjukkan negatif pada tes plasma.⁴³ Oleh karena itu, pengujian mutasi spesimen jaringan untuk mutasi T790M harus tetap dipertimbangkan. Keterbatasan deteksi ini dipengaruhi oleh jumlah cfDNA dalam darah, hal ini adalah variabel biologis yang tidak dapat dikontrol.⁴³

2.3.3. Implikasi Klinis

Mutasi T790M sekunder menyumbang lebih dari 50% resistensi TKI yang didapat pada pasien KPKBSK yang bermutasi EGFR. Laporan terbaru menunjukkan mutasi resistansi ini mungkin lebih sering terjadi di antara pasien dengan *progression free survival* (PFS) yang lebih lama pada terapi TKI lini pertama. Sebuah studi oleh Gaut et al. menunjukkan bahwa tumor yang mengekspresikan mutasi T790M memiliki perkembangan penyakit yang lebih lambat dibandingkan dengan tumor tanpa mutasi T790M ketika diobati dengan TKI lini pertama dan kemoterapi sitotoksik. Pasien yang kemudian mengembangkan mutasi T790M memiliki PFS yang lebih lama pada terapi TKI lini pertama sebelumnya, tetapi ORRnya sama dengan kelompok kontrol.⁴⁴

Berdasarkan penelitian tersebut, disimpulkan bahwa pasien dengan mutasi T790M memiliki PFS lebih lama pada pengobatan kemoterapi awal dan kecenderungan ORR lebih tinggi daripada kelompok kontrol. Hal ini menunjukkan bahwa identifikasi mutasi T790M sangatlah mungkin untuk menentukan prognosis dan perkembangan terapi penyakit kanker.⁴⁴ Terbukanya potensi tersebut mendorong terjadinya berbagai riset

untuk mengidentifikasi dan menciptakan TKI generasi terbaru yang lebih spesifik dan dapat mengatasi resistensi TKI-EGFR akibat mutasi T790M.

2.4. Luaran Pasien Adenokarsinoma Paru dengan Mutasi T790M Pascaterapi *Tyrosine Kinase Inhibitor*

Terapi EGFR-TKI termasuk gefitinib, erlotinib, dan afatinib, direkomendasikan sebagai pengobatan lini pertama untuk pasien dengan mutasi EGFR positif. Meskipun mencapai efektivitas yang menonjol, sebagian besar pasien akhirnya mengembangkan resistensi setelah *progression-free survival* (PFS). Hasil yang didapatkan mengenai luaran dan prognosis pasien dengan mutasi T790M pascaterapi TKI masih belum diketahui pasti.³⁸

Eksplorasi asosiasi antara mutasi T790M dan luaran klinis pada adenokarsinoma pertama dilaporkan oleh Oxnard dkk.⁴⁵ Pada penelitian ini 58 dari 93 pasien (62%, 95% *confidence interval* [CI] 52%-72%) memiliki mutasi T790M terdeteksi dalam biopsi awal pascaprogresivitas. Interval median antara tanggal perkembangan dan tanggal biopsi ulang adalah 7 minggu (interquartile range [IQR] 3-21 minggu). Terapi EGFR-TKI kemudian dilanjutkan pada 87% dari pasien tersebut setelah progresivitas. Median *follow-up* selama 13 bulan setelah perkembangan penyakit dan 67% pasien meninggal. Median PFS untuk seluruh kohort adalah 16 bulan (IQR 9-29 bulan).

Pasien dengan mutasi T790M memiliki median PFS selama 19 bulan, lebih lama dari rata-rata 12 bulan PFS pada pasien tanpa T790M ($p = 0,036$).

Analisis kesintasan keseluruhan sejak awal terapi memiliki bias diantaranya: (1) hanya mempelajari kelompok pasien terpilih yang dibiopsi ulang dan (2) kepesertaan pasien terjadi setelah perkembangan progresivitas, sehingga analisis *time-to-event* memungkinkan tanggal mulai pengobatan TKI dan tanggal kematian lebih diketahui secara pasti. Mempertimbangkan keterbatasan tersebut, didapatkan perbedaan yang signifikan dalam kesintasan antara dua subgrup, dengan median kesintasan 39 bulan pada pasien yang mengembangkan T790M dan 26 bulan pada pasien yang tidak ($p = 0,007$). *Survival rate* pascaprogresivitas pada tahun ke-1 hingga 5 pasien positif mutasi T790M berturut-turut adalah 70,7%; 20,7%; 12,1%; 1,7%; 1,7%; sedangkan pada pasien negatif untuk mutasi T790M adalah 45,7%; 20%; 8,6%; 5,7%; dan 0%.

Penelitian selanjutnya oleh Ji dkk.⁴⁶ berfokus pada mekanisme resistensi terhadap EGFR-TKI pada populasi pasien KPKBSK Asia. Mutasi T790M sekunder ditemukan pada 11 dari 26 pasien (42,3%). Median PFS setelah terapi gefitinib adalah 11 bulan, dan median kesintasan keseluruhan (*overall survival* [OS]) adalah 32,3 bulan. Angka PFS secara signifikan lebih baik pada pasien dengan mutasi T790M sekunder dibandingkan pada pasien tanpa T790M ($p = 0,009$), sedangkan OS tidak berbeda secara statistik (38,9 bulan vs 38,9 bulan; $p = 0,617$). *Survival rate* tiap titik waktu tidak dapat diidentifikasi berdasarkan data yang tersedia dalam publikasi.

Sebuah penelitian retrospektif mempelajari mutasi T790M dan hubungannya dengan faktor klinikopatologis dan prognostik pada pasien KPKBSK mutan EGFR relaps pascaterapi EGFR-TKI. Mutasi diidentifikasi

pada 38 (52%) dari 73 pasien yang disertakan dalam analisis. Pada saat rebiopsi, semua pasien pernah diobati dengan gefitinib (n = 58), erlotinib (n = 12), atau afatinib (n = 3) sebagai EGFR-TKI awal. Setelah relaps pascaperawatan EGFR-TKI awal, 31 pasien terus menerima perawatan EGFR-TKI awal atas kebijaksanaan dokter. Median PFS setelah pengobatan awal EGFR-TKI lebih lama pada kelompok positif mutasi T790M (13,6 bulan, 95% CI: 9,2-15,8) dibandingkan pada kelompok negatif (7 bulan, 95% CI: 3,7-8,5) (p = 0,037). Tidak ada perbedaan yang signifikan dalam OS antara pasien dengan mutasi T790M (45,2 bulan; 95% CI, 31,4-51,1) dan yang tidak (40,1 bulan; 95% CI, 21,7-45,8) (p = 0,278).⁴⁷

Ketiga studi tersebut dianalisis bersama dalam meta-analisis yang mengkaji mutasi T790M sebagai faktor prognostik resistensi EGFR-TKI pada pasien KPKBSK. Peran prognostik dari mutasi T790M dinilai berdasarkan waktu kesintasan termasuk OS dan PFS. *Progression-free survival* diperiksa dalam 2 studi dengan *pooled hazard ratio* (HR) 0,53 (95% CI 0,35-0,79; p = 0,002), menunjukkan mutasi T790M dikaitkan dengan luaran yang lebih baik pada PFS. Heterogenitas dilaporkan tidak signifikan ($I^2 = 33,3\%$; p = 0,221). Ketiga studi tersebut membahas korelasi antara T790M akuisita dan OS. *Pooled HR* untuk OS adalah 0,66 (95% CI 0,49-0,89; p = 0,007) dengan heterogenitas tidak signifikan secara statistik ($I^2 = 0,0\%$; p = 0,504).⁴⁸

Penelitian lanjutan mengenai adenokarsinoma paru positif T790M setelah resistensi terhadap EGFR-TKI menemukan 52,3% mutasi sekunder (52/111). *Progression-free survival*, OS, dan *post-progression survival*

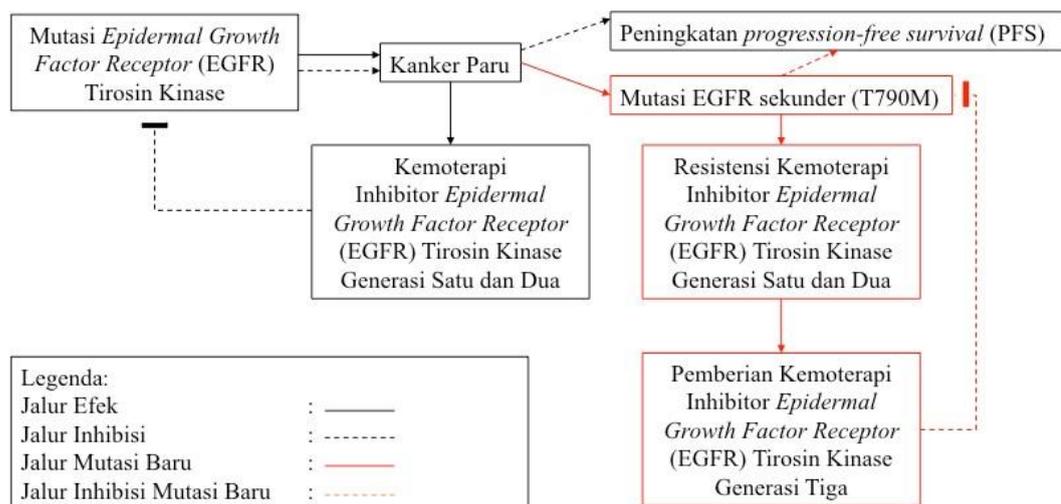
(PPS) lebih lama pada pasien dengan mutasi T790M dibandingkan pasien tanpa mutasi ($p = 0,026$; $p = 0,010$; dan $p = 0,040$). Dalam hal osimertinib, OS dan PPS lebih lama pada pasien dengan pengobatan osimertinib dibandingkan pada pasien tanpa pengobatan osimertinib ($p < 0,001$ dan $p < 0,001$, masing-masing). Pasien yang positif T790M dan menerima pengobatan osimertinib memiliki prognosis terbaik dibandingkan dengan kelompok tanpa osimertinib terlepas dari status mutasi T790M. Dalam analisis multivariat, osimertinib adalah faktor prognostik independen untuk OS dan PPS ($p = 0,001$ dan $p = 0,001$).⁴⁹

2.5. Kerangka Teori

Kanker paru masih merupakan kontributor utama mortalitas akibat kanker di seluruh dunia dan di Indonesia. Kanker paru juga menempati peringkat kedua kasus kanker tersering secara global setelah kanker payudara dengan prevalensi 5 tahun sebesar 2,6 juta atau 33,42 kasus per 100.000 jiwa. Non-SCLC mewakili lebih dari 80-85% kanker paru dimana sekitar 40% diantaranya adalah adenokarsinoma, 25-30% adalah SCC, dan 10-15% adalah *large cell carcinoma*. Adenokarsinoma adalah subtipe histologis kanker paru yang paling umum pada semua jenis kelamin.

Kemoterapi untuk NSCLC telah berevolusi selama beberapa tahun terakhir dan menjadi semakin tertarget dan disesuaikan secara individual untuk setiap pasien berdasarkan identifikasi mutasi genetik *driver*. Oleh karena itu, mendapatkan diagnosis histologis dan molekuler pada mereka yang secara fisik cukup fit untuk menjalani pengobatan menjadi sangat

penting, terutama karena pengobatan yang lebih baru ini dapat ditoleransi dengan lebih baik oleh pasien daripada kemoterapi standar. Mutasi EGFR terutama ditemukan pada adenokarsinoma. Mutasi ini dikaitkan dengan tingkat respons sebesar 70% terhadap terapi EGFR-TKI. Namun seiring dengan perjalanan penelitian efektivitas terapi, dilaporkan bahwa mutasi sekunder T790M yang berkembang pada lebih dari separuh dari pasien pascaterapi EGFR-TKI menimbulkan resistensi. Implikasi resistensi terhadap luaran klinis yang menentukan prognosis pasien adenokarsinoma masih memerlukan penelitian lebih lanjut.



Gambar 3.1 Kerangka berpikir

2.6. Kerangka Konsep

