

Profil Mutasi *Epidermal Growth Factor Receptor* Pasien Adenokarsinoma Paru Usia Muda

Mia Elhidsi, Sita Laksmi Andarini, Achmad Hudoyo

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
RSUP Persahabatan, Jakarta

Abstrak

Latar Belakang: Mutasi pada gen epidermal growth factor receptor (EGFR) berhubungan dengan karsinogenesis Adenokarsinoma paru terutama pada usia muda yang tidak terpajan cukup lama oleh rokok sebagai karsinogen. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil mutasi gen EGFR pasien adenokarsinoma paru usia muda.

Metode: Penelitian potong lintang terhadap pasien Adenokarsinoma paru usia muda (usia <45 tahun) dibandingkan dengan usia yang lebih tua. Data diambil dari catatan rekam medis RSUP Jakarta 2012-2013.

Hasil: Total pasien Adenokarsinoma paru adalah 218 orang terdiri dari 65 orang usia muda dan 153 orang usia tua. Karakteristik Adenokarsinoma paru usia muda adalah perempuan (58,3%), bukan perokok (66,7%), stage lanjut (98,5%), status tampilan WHO ≤ 2 , metastasis ke luar rongga toraks (43,1%). Proporsi mutasi EGFR positif pada usia muda lebih tinggi dibandingkan usia tua (70,8%vs51,6%; $p=0,007$). Mutasi gen EGFR usia muda terdiri dari 36,9% delesi ekson 19; 30,8% mutasi ekson 21 L858R; 3,1% mutasi ekson 21 L861Q dan 29,2% wild type.

Kesimpulan: Proporsi mutasi gen EGFR terutama pada ekson 19 lebih tinggi secara bermakna pada kelompok Adenokarsinoma paru usia muda dibandingkan usia yang lebih tua. Hal ini memungkinkan pemberian terapi target yang lebih efektif. (*J Respir Indo.* 2016; 36: 244-8)

Kata kunci: Mutasi EGFR, Adenokarsinoma paru, usia muda.

Proportion and Profile of Epidermal Growth Factor Receptor Mutation in Young Lung Adenocarcinoma

Abstract

Background: Epidermal growth factor receptor mutation is associated with Lung Adenocarcinoma carcinogenesis particularly in young patients which don't have long exposure to smoke as carcinogen. This study investigates the profile of epidermal growth factor receptor mutation in young lung Adenocarcinoma.

Methods: Cross sectional study in lung Adenocarcinoma <45 years old compare with elders. Data were taken from medical record Persahabatan hospital Jakarta 2012-2013.

Results: A total 218 lung Adenocarcinoma consists of 65 young patients and 153 elders. Young lung Adenocarcinomas are female (58,3%), nonsmokers (66,7%), advanced stage (98,5%), performance status WHO ≤ 2 , extrathoracic metastatics (43,1%). EGFR mutation in youngsters are higher than elders (70,8%vs51,6%; $p=0,007$). Mutation in young patients consists of 36,9% exon 19 deletion; 30,8% exon 21 L858R mutation; 3,1% exon 21 L861Q mutation and 29,2% wild type

Conclusion: Proportion of EGFR mutation especially in exon 19 is high in young lung Adenocarcinoma. This allows more effective targeted therapy. (*J Respir Indo.* 2016; 36: 244-8)

Keywords: EGFR mutation, lung Adenocarcinoma, young

Korespondensi: Mia Elhidsi

Email: mia.elhidsi@gmail.com; Hp: 081386633191

PENDAHULUAN

Global Cancer Statistics tahun 2006-2010 menunjukkan usia rerata kanker paru adalah 70 tahun dan hanya 9,5% terjadi pada usia muda.¹ Studi PIONEER menunjukkan proporsi mutasi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) yang tinggi pada Adenokarsinoma paru yakni mencapai 51,4%.² Sellers dkk memperkirakan bahwa sekitar 69% kanker paru pada usia <50 tahun disebabkan oleh mutasi gen sedangkan keterlibatan mutasi gen ini menurun 22% pada pasien usia 70 tahun.³ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui profil mutasi EGFR pada Adenokarsinoma paru usia muda.

METODE

Desain penelitian ini ialah potong lintang yang dilakukan di RSUP Persahabatan, Jakarta terhadap seluruh pasien Adenokarsinoma paru mulai bulan Januari 2012-Desember 2013 yang menjalani uji mutasi gen EGFR. Usia muda didefinisikan sebagai pasien yang terdiagnosis Adenokarsinoma paru saat usia <45 tahun. Data diambil sekunder dari catatan medis pasien dan selanjutnya dianalisis menggunakan *Statistical Package for Social Science* (SPSS) 21. Analisis deskriptif akan menjelaskan variabel sesuai jenis data yaitu numerik dan kategorikal. Data numerik akan dijelaskan nilai tengah dan sebaran sedangkan kategorik dijelaskan frekuensi dan persentase.

HASIL

Terdapat 218 pasien Adenokarsinoma paru mulai bulan Januari 2012- Desember 2013 yang menjalani uji mutasi gen EGFR. Sebanyak 65 orang berusia < 45 tahun dan dengan rerata usia 39,6 tahun dan sebanyak 153 orang berusia ≥ 45 tahun dan dengan rerata usia 61,8 tahun. Usia termuda pada penelitian ini adalah 25 tahun, usia tertua adalah 83 tahun dan usia rerata adalah 55,2 tahun.

Proporsi Adenokarsinoma paru usia muda sebesar 29,8% dan usia tua sebesar 70,2%. Karakteristik dasar Adenokarsinoma paru usia muda adalah dominasi perempuan 37 orang (56,9%) dan bukan perokok 46 orang (70,8%). Tidak terdapat IB berat pada

kelompok Adenokarsinoma paru usia muda, 12 orang (18,5%) usia muda memiliki IB ringan dan 7 orang (10,8%) memiliki IB sedang. Karakteristik dasar subjek dapat dilihat pada Tabel 1.

Sebagian besar Adenokarsinoma paru usia muda tergolong *stage* lanjut. Hanya satu orang (1,5%) *stage* 3A sedangkan tujuh orang (10,8%) *stage* 3B, 29 orang (44,6%) *stage* 4A dan 28 orang (43,1%) *stage* 4B. Tidak ada pasien penelitian dengan performance status (PS) 0. Dua puluh enam (25%) kelompok usia muda PS1, 31 orang (47,7%) PS2, 8 orang (12,3%) PS3 dan tidak ada pasien dengan PS4. Metastasis ke luar rongga toraks pada Adenokarsinoma paru usia muda sebanyak 28 orang (43,1%), 12 orang (18,5%) metastasis ke otak, 11 orang (16,9%) metastasis ke KGB, 9 orang (13,8%) metastasis ke tulang dan 1 orang (1,5%) metastasis ke hepar. Metastasis intra rongga toraks terdiri dari 40 orang (61,5%) metastasis ke pleura, 13 orang (20,0%) metastasis ke paru kontralateral, 5 orang (7,7%) metastasis ke perikard.

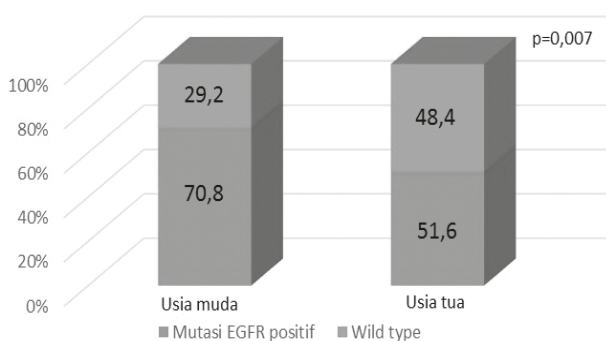
Mutasi EGFR positif pada Adenokarsinoma paru usia muda paru sebanyak 46 orang (70,8%) dan mutasi *wild type* sebanyak 19 orang (29,2%). Mutasi EGFR positif pada Adenokarsinoma paru usia tua sebanyak 78 orang (51,6%) dan mutasi *wild type* sebanyak 77 orang (48,4%).

Tabel 1. Karakteristik sosiodemografis pasien adenokarsinoma paru di RSUP Persahabatan periode Januari 2012-Desember 2013

Variabel	Usia <45 tahun n (%)	Usia ≥45 tahun n (%)	Total n (%)	Nilai p
Proporsi	65 (29,8)	153 (70,1)		
Jenis kelamin				0,001
Laki-laki	28 (43,1)	102 (66,7)	130 (59,6)	
Perempuan	37 (56,9)	51 (33,3)	88 (40,4)	
Status merokok				0,000
Bukan perokok	46 (70,8)	57 (37,3)	103 (47,2)	
Perokok	19 (29,2)	96 (62,7)	115 (52,8)	
Derajat merokok				0,000
IB ringan	12 (18,5)	19 (12,4)	31 (15,4)	
IB sedang	7 (10,8)	41 (26,8)	48 (19,5)	
IB berat	0 (0,0)	36 (23,5)	36 (20,1)	

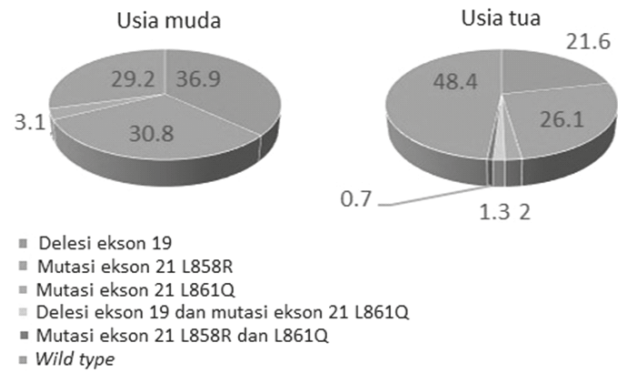
Tabel 2. Karakteristik diagnostik pasien Adenokarsinoma paru di RSUP Persahabatan periode Januari 2012 – Desember 2013

Variabel	Usia < 45 tahun n (%)	Usia ≥ 45 tahun n (%)	Total n (%)	Nilai p
Stage tumor				0,370
1	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
3A	1 (1,5)	8 (5,2)	9 (4,1)	
3B	7 (10,8)	12 (7,8)	19 (8,7)	
4A	29 (44,6)	79 (51,6)	108 (49,5)	
4B	28 (43,1)	54 (35,3)	82 (37,6)	
Satus tampilan				0,239
0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
1	26 (40,0)	53 (34,6)	79 (36,2)	
2	31 (47,7)	90 (58,8)	121 (55,5)	
3	8 (12,3)	9 (5,9)	17 (7,8)	
4	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,5)	
Metastasis organ				
Pleural	40 (61,5)	104 (68,0)	144 (66,1)	0,359
Paru kontrateral	13 (20,0)	36 (23,5)	49 (22,5)	0,568
Perikard	5 (7,7)	11 (7,2)	16 (7,3)	0,896
Otak	12 (18,5)	27 (17,6)	39 (17,9)	0,886
Tulang	9 (13,8)	19 (12,4)	28 (12,8)	0,773
KGB	11 (16,9)	10 (6,5)	21 (9,6)	0,017
Hepar	1 (1,5)	9 (5,9)	10 (4,6)	0,298
Metastasis jauh (luar rongga toraks)				0,171
Ya	28 (43,1)	51 (33,3)	79 (36,2)	
Tidak	37 (56,9)	102 (66,7)	102 (66,7)	



Gambar 1. Proporsi mutasi EGFR positif Adenokarsinoma paru

Mutasi EGFR Adenokarsinoma paru usia muda terdiri dari mutasi deleksi ekson 19 sebanyak 24 orang (36,9%), mutasi ekson 21 L858R sebanyak 20 orang (30,8%) dan mutasi ekson 21 L861Q sebanyak 2 orang (3,1%). Tidak ditemukan mutasi ganda pada kelompok usia muda.



Gambar 2. Profil mutasi EGFR pada Adenokarsinoma paru

PEMBAHASAN

Batas usia muda dalam penelitian ini adalah <45 tahun dan ini merupakan ketetapan peneliti. Tidak ada definisi pasti mengenai usia muda dalam kanker paru. Beberapa penelitian menggunakan usia 40-60 tahun sebagai batas usia muda.⁴⁻⁶

Rerata umur seluruh subjek penelitian adalah 55 tahun. Usia termuda adalah 25 tahun dan usia tertua adalah 83 tahun. Studi epidemiologi terbesar terhadap pasien Adenokarsinoma di Asia, *PIONEER study*, melaporkan usia rerata Adenokarsinoma di Asia adalah 60 tahun dengan usia termuda 17 tahun dan tertua 94 tahun.²

Karakteristik dasar pasien Adenokarsinoma paru usia muda yang didapatkan dalam penelitian ini adalah perempuan dan bukan perokok. Proporsi perempuan pada Adenokarsinoma usia muda adalah 58,3% dan proporsi laki-laki 41,7%. Proporsi perempuan yang hampir sama juga ditemukan oleh Kuo dkk yang melakukan penelitian KPKBSK usia muda di Taiwan yakni sebanyak 53%.⁶ Penelitian epidemiologi terbesar yang dilakukan Subramanian dkk⁷ terhadap KPKBSK usia muda di Amerika Serikat juga mendapatkan proporsi perempuan lebih banyak pada pasien usia muda daripada pada pasien usia tua.⁷ Lebih dari satu dekade sebelumnya, Jusuf dkk⁴ melakukan penelitian terhadap kanker paru usia muda dan mendapatkan proporsi perempuan pada kanker paru hanya 24,3%.⁴

Proporsi bukan perokok cukup tinggi pada Adenokarsinoma paru usia muda yakni sebanyak 66,7% dan perokok 33,3%. Penelitian Brenner dkk⁸

juga mendapatkan proporsi kanker paru usia muda bukan perokok yang tinggi yakni mencapai 75%.⁸ Hal ini berkaitan dengan banyaknya proporsi perempuan dalam penelitian ini. Penelitian Raharjani dkk⁹ terhadap kanker paru perempuan mendapatkan proporsi bukan perokok sebanyak 86,6%.⁹ Tidak diketahui data pajanan asap rokok padahal perempuan bukan perokok yang tinggal dalam lingkungan perokok berisiko 24% lebih besar terkena kanker paru.¹⁰ Derajat merokok pada Adenokarsinoma paru usia muda juga didominasi oleh IB ringan yakni 25%. Sebanyak 33% Adenokarsinoma usia muda adalah perokok. Cote dkk¹¹ melaporkan kanker paru berusia ≤ 55 tahun berhubungan dengan polimorfisme glutathione-S transferase yang menyebabkan hilangnya aktivitas enzim yang memetabolisme metabolit karsinogen rokok sehingga memudahkan sifat karsinogenik rokok.¹¹ Adenokarsinoma paru usia muda dengan proporsi perempuan bukan perokok yang didapatkan pada penelitian ini dapat merupakan entitas kanker paru tersendiri. Tidak lengkapnya data mengenai pajanan karsinogen, riwayat kanker paru pada keluarga dan riwayat tuberkulosis sebelumnya, menyebabkan faktor-faktor risiko tersebut tidak diikutsertakan dalam analisis penelitian.

Adenokarsinoma paru usia muda sebagian besar *stage* lanjut. Hal ini menunjukkan bahwa pada usia muda pun Adenokarsinoma tidak terdiagnosis dini sehingga diperlukan strategi skrining yang tepat khususnya bagi kelompok usia muda dan bukan perokok. Proporsi metastasis ke luar rongga toraks Adenokarsinoma paru usia muda lebih tinggi dibandingkan dengan usia tua (43,1% vs 33,3%) tidak berbeda dengan usia yang lebih tua meski secara statistik (nilai $p=0,171$).

Beberapa penelitian melaporkan peran mutasi gen pada kanker paru usia muda.¹¹⁻¹² Studi PIONEER melaporkan proporsi mutasi EGFR positif Adenokarsinoma paru di 7 negara di Asia berkisar 22-64%.² Penelitian ini mendapatkan proporsi mutasi EGFR positif kelompok usia muda yang tinggi (70,8%) dan ini lebih tinggi dibandingkan dengan usia tua (51,6%). Hal ini menguatkan hubungan mutasi EGFR sebagai penggerak onkogen pada Adenokarsinoma

paru usia muda. Proporsi *wild type* (29,2%) pada usia muda juga perlu analisis lebih lanjut karena bukan berarti tidak terdapat mutasi gen.

Kemajuan pemeriksaan mutasi gen EGFR diperlukan untuk mengetahui lebih lanjut panel mutasi EGFR yakni yang berhubungan dengan EGFR-TKI sensitif dan EGFR-TKI resisten. Pemeriksaan mutasi gen EGFR ekson 20 T790M belum dapat dilakukan ketika sampel penelitian ini diambil. Pemeriksaan mutasi lain seperti mutasi KRAS, ALK dan lainnya juga perlu dilakukan pada kelompok usia muda ini.^{12,13} Proporsi delesi ekson 19 lebih tinggi pada Adenokarsinoma usia muda dibandingkan usia tua (36,9% vs 21,6%). Pada usia muda juga didapatkan mutasi ekson 21 L858R sebanyak 30,8% dan L861Q sebanyak 3,1%. Tidak didapatkan mutasi EGFR ganda pada usia muda. Belum banyak penelitian yang menggambarkan karakteristik klinis yang berhubungan dengan jenis mutasi EGFR. Beberapa penelitian yang ada melaporkan hubungan jenis mutasi EGFR dengan respons terhadap EGFR TKI.¹⁴ Wang dkk¹⁵ melaporkan hubungan mutasi ekson 21 L861Q dengan merokok.¹⁵

KESIMPULAN

Adenokarsinoma paru muda (usia <45 tahun) didominasi oleh perempuan dan bukan perokok, *stage* lanjut dan proporsi metastasis ke luar rongga toraks lebih tinggi dibandingkan usia yang lebih tua. Proporsi mutasi EGFR terutama delesi ekson 19 juga lebih tinggi pada Adenokarsinoma paru usia muda. Penelitian lebih lanjut mengenai panel mutasi lain pada kelompok usia muda ini sangat penting untuk efikasi pemberian terapi target.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69–90.
2. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai CM, Khoa MT, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*. 2014;9:154–62.

3. Kim L, Kim KH, Yoon YH, Ryu JS, Choi SJ, Park IS, et al. Clinicopathologic and molecular characteristics of lung adenocarcinoma arising in young patients. *J Korean Med Sci.* 2012;27:1027-36.
4. Jusuf A, Sutandiyo N, Arumdati S, Burhan E, Suratman E, Jayusman AM. Lung cancer among patients in Dharmais cancer center hospital, Jakarta (1994-1998). *Med J Indones.* 2001;10: 73-8.
5. Zhang J, Chen SF, Zhen Y, Xiang J, Wu C, Bao P, et al. Multicenter analysis of lung cancer patients younger than 45 years in Shanghai. *Cancer.* 2010;116:3656-62.
6. Kuo CW, Chen YM, Chao JY, Tsai CM, Perg RP. Non small cell lung cancer in very young and very old patients. *Chest.* 2000;11:354-7.
7. Subramanian J, Morgensztern D, Goodgame B, Baggstorm MQ, Gao F, Piccirillo J, et al. Distinctive characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) in the young a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis. *J Thorac Oncol.* 2010;5:23-8.
8. Brenner DR, Hung RJ, McLaughlin JR. Lung risk in never-smokers: a population-base-case-control study of epidemiologic risk factors. *BMC Cancer.* 2010;10:285.
9. Raharjani YI. Angka tahan hidup kanker paru pada perempuan dan faktor-faktor yang mempengaruhi. Tesis Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta; 2014.
10. Thomas L, Doyle LA, Edelman MJ. Lung cancer in women-emerging differences in epidemiology, biology, and therapy. *Chest.* 2005;128:370-81.
11. Cote ML, Kardia SL, Wenzlaff AS, Land SJ, Schwartz AG. Combinations of glutathione s-transferase genotypes and risk of early-onset lung cancer in Caucasians and African Americans: a population-based study. *Carcinogenesis.* 2005;26:811- 9.
12. VandeBussche CJ, Illei PB, Lin MT, Ettinger DS, Maleki Z. Molecular alterations in non-small cell lung carcinomas of the young. *Human Pathology.* 2014;45:2379-87.
13. Sholl LM, Aisner DL, Garcia MV, Berry LD, Santa-gata DD, Wistuba II. Multi-institutional oncogenic driver mutation analysis in Lung Adenocarcinoma The Lung Cancer mutation consortium experience. *J Thorac Oncol.* 2015;10:768-77.
14. Zhang Y, Sheng J, Kang S, Fang W, Yan Y, Hu Z, et al. Patients with Exon 19 Deletion were associated with longer progression-free survival compared to those with L858R Mutation after First-Line EGFR-TKIs for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *PLOS ONE.* 2014;9:e107161.
15. Wang Q, Mou J, Yang X, He Y, Li Z, Luo Q, et al. EGFR mutations in patients with lung adenocarcinoma in southwest China: are G719S/A and L861Q more likely detected in tumors derived from smokers? *Lung Cancer: Targets and Therapy.* 2013;4:27-33.