Perbandingan Respons Terapi Gefitinib pada Pasien KPKBSK EGFR Mutasi Exon 19 dan Exon 21

Titin Sholihah Agustina, Laksmi Wulandari

Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

Abstrak

Latar belakang: *Kanker paru dikelompokkan menjadi kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) dan kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK). Salah satu penyebab pertumbuhan KPKBSK adalah mutasi gen pada jalur sinyal epidermal growth factor receptor (EGFR). Mutasi gen EGFR yang paling sering terjadi yaitu mutasi pada exon 18, 19, 20, 21. Gefitinib adalah salah satu generasi pertama anti-EGFR yang memiliki efek lebih baik pada mutasi EGFR exon 19 dan 21. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efek gefitinib terhadap eksposisi mutasi EGFR exon 19 dan 21.*

Metode: *Penelitian ini merupakan kohort retrospektif pada pasien KPKBSK dengan mutasi EGFR exon 19 dan 21 yang mendapatkan gefitinib sebagai lini pertama di Poli Onkologi Satu Atap (POSA) RSUD Dr. Soetomo Surabaya mulai tahun 2013 sampai 2016. Penelitian ini membandingkan respons gefinitib pada kelompok mutasi exon 19 dan exon 21 dengan menilais respons subjektif, semi subjektif, respons obyektif, efek samping, progression free survival (PFS) dan overall surviva (OS).*

Hasil: *Kelompok mutasi exon 19 memiliki PFS lebih lama, dengan median 8 bulan dan median 6 bulan untuk kelompok mutasi exon 21 (p=0,049). Overall survival kelompok mutasi exon 19 adalah 13,67 bulan dan exon 21 adalah 11,75 bulan (p= 0,526). Evaluasi RECIST menunjukkan kelompok mutasi exon 19 memiliki partial response yang lebih tinggi dibandingkan dengan exon 21 (p= 0,017).*

Kesimpulan: *Gefitinib memberikan respons terapi mutasi EGFR KPKBSK lebih baik pada exon 19 dibandingkan exon 21.* ***(J Respir Indo. 2017; 37: 232-40)***

Kata kunci: *Mutasi EGFR exon 19 dan ekson 21, gefitinib, progression free survival, overall survival, RECIST*

Comparison of Gefitinib Response in NSCLC Patients with EGFR Mutation Exon 19 and Exon 21

Abstract

Background:*. Lung cancer categorized as small cell lung cancer (SCLC) and non small cell lung cancer (NSCLC). One major factor of growth of the cancer cell is the mutation of gen epidermal growth factor receptor (EGFR). The most common mutation of EGFR in the intracellular domain in exon 18, 19, 20,21. Gefitinib is one of the first generation of anti-EGFR and was reported has better effect in the mutation of EGFR exon 19 and 21. But never reported the best effect beetwen exon 19 and exon 21 of giving gefitinib. This study is to compare the effect of gefitinib to EGFR mutation exon 19 and exon 21.*

Methods: *We conducted a cohort retrospective study among patients that diagnosed as NSCLC with EGFR mutation exon 19 and exon 21 who received gefitinib as first line therapy for the lung cancer in Oncology Clinique (POSA)Dr.Soetomo Hospital Surabaya from 2013 until 2016. To compare the response of exon 19 and exon 21 to gefitinib we analize each response such as subjective response, semi subjective response, objective response,side effect, progression free survival*(PFS) *and overall survival* (OS)*.*

Results: *Patients with exon 19 mutation has longer* PFS*, the median was 8 months and 6 months for exon 21 mutation (p= 0,049). The overall survival of exon 19 mutation was 13,67 months and exon 21 was 11,75 months (p= 0,526). In RECIST evaluation exon 19 has higher partial response than exon 21 (p 0,017).*

Conclusion: *Gefitinib gives better response therapy to NSCLC EGFR mutation exon 19 than exon 21.* ***(J Respir Indo. 2017; 37: 232-40)***

Keywords: *EGFR mutation exon 19 and exon 21, gefitinib, progression free survival, overall survival, RECIST*

Korespondensi: Titin Solihah Agustina
Email: titin.sa@gmail.com, **Hp:** 08563126800

PENDAHULUAN

Kanker paru adalah jenis kanker yang paling sering terjadi setelah kanker payudara dan kanker prostat. Berdasarkan data dari *American Cancer Society* tahun 2016 kasus kanker paru diperkirakan sebanyak 223.390 kasus baru atau 14% dari semua kasus kanker. Angka kematian yang disebabkan oleh kanker paru menduduki angka tertinggi dari semua penyebab kematian oleh kanker yaitu 27% pada laki-laki dan 26% pada perempuan. Jumlah kematian karena kanker paru ini diperkirakan sebanyak 158.080 pada tahun 2016. Ini berarti bahwa satu orang meninggal dari empat kasus kanker paru.[1,2] Kanker paru diklasifikasikan menjadi 2 kelas utama berdasarkan biologi, terapi dan prognosisnya yaitu kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) dan kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK). Kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil merupakan jenis terbanyak yaitu lebih dari 85% dari semua kanker paru. Jenis KPKBSK dibagi menjadi karsinoma non skuamosa (adenokarsinoma, karsinoma sel besar, dan tipe sel yang lain) dan karsinoma sel skuamosa (epidermoid).[2] Salah satu penyebab pertumbuhan KPKBSK adalah mutasi gen pada jalur sinyal *epidermal growth factor receptor* (EGFR). Gen EGFR yang mengalami mutasi berikatan dengan ligan dan akan mengaktifkan tiga jalur utama yang berperan pada pertumbuhan sel kanker sehingga terjadi angiogenesis, tumorgenesis dan hambatan apoptosis.[2]

Terapi anti kanker yang sedang berkembang saat ini bertujuan untuk menghambat kerja EGFR. Salah satu diantaranya adalah *tirosine kinase inhibitor* (TKI) yang bekerja pada region intraseluler. Prinsip kerja TKI dalam penghambatan EGFR adalah berkompetisi dengan *adenosine triphosphate* (ATP) untuk berikatan dengan domain intraseluler EGFR tirosin kinase katalitik sehingga menghambat proliferasi sel kanker dan menghambat angiogenesis tumor. Salah satu EGFR-TKI yang telah banyak digunakan saat ini adalah gefitinib. Mutasi gen EGFR yang paling sering terjadi yaitu mutasi pada *exon* 18, 19, 20, 21 dan yang sensitif terhadap gefitinib adalah *exon* 19 dan *exon* 21.[2] Hal ini terjadi karena *exon* 19 dan 21 mempunyai perbedaan aktivitas sinyal biokimia terhadap reseptor. Kedua tipe mutasi ini meningkatkan aktivasi EGFR melalui autofosforilasi yang mengakibatkan transformasi malignansi. Mutasi *exon* 19 dan 21 dapat mengubah *pocket conviguration* untuk lebih sesuai dengan TKI. E*xon* 19 dilaporkan lebih tinggi fosforilasinya dibandingkan *exon* 21.[4]

Terapi inhibitor tirosine kinase reseptor EGF (gefitinib) di RSUD Dr. Soetomo Surabaya telah digunakan sejak tahun 2012 melalui asuransi kesehatan yang ditanggung oleh pemerintah. Perbandingan efektifitas gefitinib pada EGFR mutasi positif pada *exon* 19 dan *exon* 21 belum pernah dilaporkan. Penelitian ini bertujuan menganalisis dan mengevaluasi perbedaan respons KPKBSK mutasi *exon* 19 dan 21 terhadap terapi gefitinib agar manfaat gefitinib terhadap berbagai jenis mutasi dapat diketahui.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik yang menggunakan desain kohort retrospektif. Sampel penelitian adalah pasien KPKBSK dengan mutasi EGFR positif yang mendapatkan gefitinib sebagai lini pertama di Poli Onkologi Satu Atap (POSA) RSUD Dr. Soetomo Surabaya mulai tahun 2013 sampai 2016. Kriteria inklusi adalah pasien yang telah didiagnosis pasti KPKBSK berdasarkan hasil histopatologi**,** usia antara 40 sampai 60 tahun**,** KPKBSK dengan EGFR mutasi positif *exon* 19 dan *exon* 21, stadium penyakit minimal IIIA, belum pernah mendapat kemoterapi untuk KPKBSK sebelumnya dan memiliki minimal satu tumor atau lesi yang dapat diukur. Kriteria eksklusi adalah bila data tidak lengkap dan hanya ada 1 CT *scan* atau tidak ada CT *scan* evaluasi.

Data yang digunakan dalam penelitian ini adalah data sekunder dari hasil anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang yang terdapat pada rekam medis serta hasil pemeriksaan CT *scan* toraks baik saat pasien pertama kali mendapatkan gefitinib dan setiap kali kontrol serta CT *scan* tiap 2 bulan evaluasi. Penilaian respons gefitinib meliputi respons subjektif, semi subjektif, respons objektif, efek samping,

progression free survival (PFS) dan *overall survival* (OS). Respons subjektif adalah perubahan gejala yang dapat dirasakan oleh pasien dan dikelompokkan menjadi berkurang, menetap atau bertambah. Penelitian ini menggunakan skor EQ-5D-3L. Respons semi subjektif adalah perubahan kondisi umum yang dapat dirasakan sendiri oleh pasien dan dapat dinilai dengan alat ukur terdiri dari perubahan berat badan berupa berat badan naik, tetap atau turun yang diukur dengan satuan kilogram (Kg) serta perubahan *performance status* yang diukur dengan skala WHO yang terdiri dari *performance status* membaik (skala berkurang), tetap atau memburuk (skala bertambah)**.** Respons objektif adalah perubahan kondisi khusus yang tidak dapat dirasakan oleh pasien namun dapat dinilai dengan alat ukur, meliputi *complete response* (CR), *partial response* (PR), *progressive disease* (PD), *stable disease* (SD). Efek samping adalah gejala yang timbul akibat pemberian kemoterapi gefitinib berupa diare, gatal, mual, muntah*, alopesia* dan *paronikia. Progression free survival* (PFS) adalah lamanya waktu (dalam hitungan bulan) sejak pasien mulai mendapatkan terapi sampai menjadi progress, yang dinilai dengan *response evaluation criteria in solid tumor* (RECIST). *Overall survival* (OS) adalah lamanya waktu (dalam hitungan bulan) sejak pasien mendapatkan terapi sampai pasien meninggal.

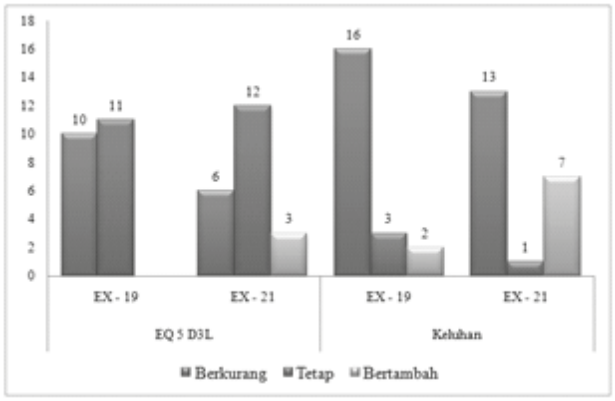
HASIL

Profil demografi pasien KPKBSK dengan EGFR mutasi *exon* 19 dan *exon* 21 yang mendapatkan terapi gefitinib yang menjadi subjek pada penelitian ini tampak pada Tabel 1. Sebagian besar sampel adalah perempuan, baik pada kelompok mutasi *exon* 19 maupun *exon* 21 dengan jumlah total 31 pasien (73,8%). Usia pasien termuda adalah 41 tahun dan tertua 60 tahun. Jumlah pasien KPKBSK yang menyandang mutasi gen EGFR lebih banyak yang berumur ≥ 50 tahun yaitu sebanyak 27 orang pasien (64,3%). Profil lain menunjukkan bahwa sebagian besar dari pasien KPKBSK dengan mutasi gen EGFR adalah bukan perokok sebanyak 78,6% dan hanya sebagian kecil saja yang merupakan perokok (21,4%).

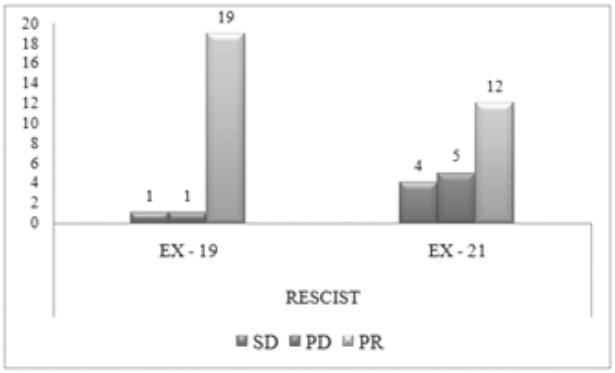
Tabel 1. Demografi pasien sampel

Profil	Frekuensi		Persentase	
	Exon 19	Exon 21	Exon 19	Exon 21
Jenis kelamin				
Laki-Laki	6	5	14,3%	11,9%
Perempuan	15	16	35,7%	38,1%
Umur				
< 50 tahun	8	7	18,6%	16,2%
≥ 50 tahun	13	14	32,5%	32,5%
Status merokok				
Non perokok	17	16	40,5%	38,1%
Perokok	4	5	9,5%	11,9%

Gambaran respons kemoterapi subjektif diukur melalui skor EQ5D-3L dan keluhan pada pasien KPKBSK. Hasil skor EQ5D-3L pasien KPKBSK yang menyandang mutasi EGFR *exon* 19 dan *exon* 21 sebagian besar adalah tetap namun *exon* 19 lebih banyak mengalami pengurangan dibandingkan *exon* 21. Pasien KPKBSK yang menyandang mutasi gen *exon* 19 dan *exon* 21 sebagian besar melaporkan berkurangnya keluhan klinis sebagai respons subjektif dan *exon* 19 tercatat lebih banyak mengalami pengurangan keluhan dibandingkan pasien KPKBSK dengan mutasi EGFR *exon* 21 (Gambar 1). Respons semi subjektif diukur melalui perubahan berat badan dan *performance status*. Data perubahan berat badan pasien KPKBSK yang menyandang mutasi gen *exon* 19 sebagian besar adalah tetap (42,8%). *Performance status* pasien KPKBSK yang menyandang mutasi gen *exon* 19 dan *exon* 21 sebagian besar tidak mengalami perubahan (tetap) dan *exon* 19 lebih banyak yang membaik dibandingkan *exon* 21 (Gambar 2). Respons obyektif diukur dengan menggunakan RECIST yang meliputi *stable disease, progressive disease* dan *partial response.* Gambar 3 menunjukkan respons obyektif yang diukur dengan RECIST dan terlihat bahwa pasien KPKBSK yang menyandang mutasi gen *exon* 19 dan *exon* 21 mengalami *partial response* dan jumlahnya lebih banyak pada mutasi EGFR *exon* 19 (90,5%) dibandingkan *exon* 21 (57,1%).

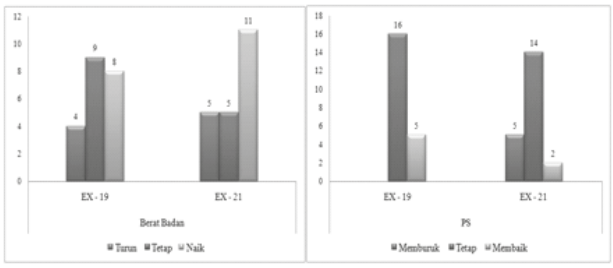


Gambar 1. Grafik EQ5D-3L dan keluhan pasien KPKBSK *exon* 19 dan *exon* 21



Gambar 3 Grafik respons obyektif berdasarkan RECIST pasien KPKBSK EGFR mutasi *exon* 19 dan *exon* 21

Efek samping yang paling sering terjadi adalah keluhan kulit dan gangguan *gastro intestinal*. Efek samping gefitinib baik pada kelompok mutasi *exon* 19 dan *exon* 21 hampir semuanya mengalami gatal sebanyak 90,5% dan 95.2%. Efek samping terbanyak lainnya adalah diare dan juga jerawat. Tabel 2 menjelaskan mengenai PFS dan OS pasien KPKBSK EGFR mutasi *exon* 19 dan *exon* 21. Rerata nilai *progression free survival* (PFS) pada kelompok mutasi gen *exon* 19 adalah 9,05 bulan. Nilai ini lebih besar dibandingkan pada *exon* 21 yaitu sebesar 6,76 bulan. Sementara itu pada nilai *overall survival* (OS), nilai



Gambar 2. Grafik berat badan dan *performance status* pasien KPKBSK EGFR mutasi *exon* 19 dan *exon* 21

rerata kelompok mutasi *exon* 19 adalah 13,67 bulan. Nilai ini cenderung lebih besar dibandingkan dengan rerata OS kelompok mutasi *exon* 21 sebesar 11,75.

Uji beda respons gefitinib pada pasien KPKBSK EGFR mutasi *exon*19 dan *exon* 21 dalam penelitian ini dipergunakan untuk membuktikan bahwa kemoterapi gefitinib pada kelompok mutasi *exon* 19 yang diduga memberikan respons subjektif, semi subjektif, objektif, efek samping serta nilai nilai PFS dan OS lebih baik dibandingkan *exon* 21 (Tabel 3). Hasil uji perbedaan terhadap respons subjektif yang dinilai melalui skor EQ5D-3L menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara pasien yang mendapatkan kemoterapi gefinitib pada mutasi *exon* 19 dan *exon* 21 (p =0,096). Hal ini menunjukkan bahwa gefinitib pada mutasi *exon* 19 tidak memberikan respons subjektif yang lebih baik dibandingkan *exon* 21. Meskipun begitu jumlah skor EQ5D-3L pada pasien kemoterapi kelompok mutasi *exon* 19 lebih kecil dibandingkan dengan kelompok mutasi *exon* 21(10 Vs 6). Kemoterapi gefinitib pada kelompok mutasi *exon* 19 tidak memberikan perubahan keluhan yang lebih baik dibandingkan pada *exon* 21 (p=0,204) namun keluhan yang berkurang pada pasien mutasi *exon* 19 lebih banyak dibanding mutasi exon 21 yaitu 16 berbanding 13.

Tabel 2. *Progression free survival* dan *overall survival* (bulan) pasien KPKBSK EGFR mutasi *exon* 19 dan *exon* 21

Variabel	Kelompok	n	Range	Median	Mean	St. Dev
PFS	EX – 19	21	6 - 18	8.0	9.05	3.28
	EX – 21	17	2 - 14	6.0	6.76	3.70
OS	EX – 19	12	5 - 27	12.5	13.67	6.61
	EX – 21	8	4 - 24	11.0	11.75	6.32

Tabel 3. Hasil uji *Mann Whitney U* respons subyektif

Variabel	Exon	Modus (n)	p-value	Keterangan
Skor EQ5D-3L	EX - 19	Tetap (11)	0.096	Tidak Berbeda Bermakna
	EX - 21	Tetap (12)		
Keluhan	EX - 19	Berkurang (16)	0.204	Tidak Berbeda Bermakna
	EX - 21	Berkurang (13)		

Hasil uji perbedaan pada respons semi subjektif berat badan pasien yang mendapatkan gefinitib pada mutasi *exon* 19 dan *exon* 21 tidak bermakna secara statistik. (p=0,606). Hal ini menunjukkan bahwa kemoterapi gefinitib pada mutasi *exon* 19 tidak memberikan respons semi subjektif berupa perubahan berat badan yang lebih baik dibandingkan pada mutasi *exon* 21. Respons semi subjektif untuk *performance status* menunjukkan pemberian kemoterapi gefitinib pada mutasi *exon* 19 lebih baik dibandingkan dengan kelompok *exon* 21 (p=0,023). Hasil uji perbedaan pada respons obyektif berdasarkan RECIST pasien EGFR mutasi *exon* 19 dan *exon* 21 yang mendapatkan gefinitib memberikan nilai p=0,017 (p< 0,05) sehingga dapat disimpulkan bahwa kemoterapi gefinitib *exon* 19 memberikan respons obyektif yang lebih baik dibandingkan *exon* 21. Hasil uji perbedaan pada jumlah efek samping pasien mutasi *exon* 19 dan *exon* 21 yang mendapatkan gefinitib didapatkan nilai p 0,347 (p>0,05). Hal ini menunjukkan bahwa efek samping gefinitib pada *exon* 19 tidak lebih baik dibandingkan pada *exon* 21.

Hasil uji perbedaan pada nilai PFS pasien yang mendapatkan kemoterapi gefinitib pada mutasi *exon* 19 dan *exon* 21 menunjukkan perbedaan yang bermakna pada median nilai PFS antara mutasi exon 19 dan exon 21 (p = 0,049). Median nilai PFS mutasi *exon* 19 lebih baik dibandingkan *exon* 21. Hasil uji perbedaan pada nilai OS pasien yang mendapatkan kemoterapi gefinitib mutasi *exon* 19 dan *exon* 21 menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok mutasi exon 19 dan exon 21 (p = 0,526). Nilai rerata OS pada kelompok mutasi exon 19 lebih besar dibandingkan dengan kelompok mutasi exon 21 namun perbedaan ini tidak bermakna secara statistik.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini total sampel pasien KPKBSK yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi berjumlah 42 pasien. Pasien laki-laki dengan mutasi *exon* 19 sebanyak 6 orang (14,3%) dan mutasi *exon* 21 sebanyak 5 orang (11,9%). Jumlah subjek perempuan pada mutasi *exon* 19 sebanyak 15 orang (35,7%) sedangkan mutasi *exon* 21 sebanyak 16 orang (38,1%). Jumlah subjek bukan perokok pada kedua kelompok sebesar 33 orang (78,6%) sedangkan total perokok 9 orang (21,4%). Sebagian besar jenis histologis pasien adalah adenokarsinoma, 1 pasien adenoskuamosa karsinoma dan 1 pasien karsinoma sel skuamosa. Hal ini sesuai dengan karakteristik mutasi gen EGFR yang sering terjadi pada jenis kelamin wanita, adenokarsinoma dan bukan perokok.[5]

Respons subjektif diketahui dari penilaian status kesehatan atau klinis pasien secara subjektif dengan menggunakan nilai skor terstandarisasi yang dikeluarkan oleh *EuroQol* yaitu EQ5D-3L. Penilaian ini meliputi mobilitas, kemampuan melakukan aktivitas fisis sehari-hari, kemampuan melakukan pekerjaan, nyeri dan ketidaknyamanan serta depresi atau ansietas.[6] Skor EQ5D-3L pada penelitian ini dinilai pada bulan pertama dan bulan kedua setelah mendapatkan gefitinib, dikelompokkan menjadi berkurang, tetap atau bertambah. Skor berkurang berarti membaik dan sebaliknya bila skor bertambah berarti memburuk. Hasil uji perbedaan untuk respons subjektif dengan penilaian EQ5D-3L pada kelompok

mutasi *exon* 19 dan *exon* 21 didapatkan nilai p=0,096 (p> 0,05). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian gefinitib *exon* 19 tidak memberikan respons subjektif yang lebih baik dibandingkan kemoterapi gefinitib *exon* 21. Meskipun begitu jumlah skor EQ5D-3L pada pasien kemoterapi mutasi *exon* 19 berkurang lebih banyak dibandingkan dengan *exon* 21 dan bahkan pada *exon* 21 terdapat penambahan skor EQ5D-3L.

Penilaian respons subjektif lainnya adalah berdasarkan keluhan pasien. Penelitian ini menilai keluhan pasien saat sebelum mendapatkan gefitinib dan setelah 2 bulan mendapatkan gefitinib. Keluhan dikelompokkan menjadi berkurang, tetap atau bertambah. Penelitian ini menunjukkan setelah mendapatkan gefitinib selama 2 bulan menunjukkan tidak terdapat perbedaan keluhan yang bermakna pada 42 pasien dengan mutasi *exon* 19 dan *exon* 21. Keluhan berkurang lebih banyak ditemukan pada pasien dengan EGFR mutasi *exon* 19 dibandingkan *exon* 21 (16 Vs 13). Beberapa penelitian sebelumnya melaporkan pasien dengan mutasi *exon* 19 mempunyai PFS dan OS yang lebih panjang dibandingkan *exon* 21 serta respons terapi yang lebih baik dibandingkan pada *exon* 21. Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan bermakna secara statistik antara respons subjektif *exon* 19 dan *exon* 21 pasien dengan mutasi *exon* 19 lebih banyak mengalami perbaikan pada kedua jenis pengukuran tersebut. Hal ini kemungkinan karena evaluasi respons subjektif dilakukan pada bulan ke dua saja sehingga perbaikan keluhan dan kualitas hidup masih belum terlihat bermakna.

Respons semi subjektif dinilai dengan perubahan berat badan dan *performance status*. Perubahan berat badan dinilai dari saat pasien belum mendapatkan gefitinib dibandingkan dengan berat badan setelah 2 bulan mendapatkan gefitinib. Penilaian dikelompokkan menjadi, turun, tetap, atau naik. Hasil uji perbandingan perubahan berat badan mendapatkan bahwa mutasi *exon* 19 tidak memberikan respons berupa kenaikan berat badan yang lebih baik bila dibandingkan dengan *exon* 21 meskipun perbedaan tersebut tidak bermakna (p=0,606). Kelompok dengan mutasi e*xon* 21 lebih banyak mengalami kenaikan berat badan dibandingkan dengan *exon* 19. Data berat badan pasien didapatkan dari status pasien di POSA secara retrospektif. Ada beberapa pasien yang tidak dapat datang langsung secara rutin ke POSA untuk kontrol dan mengambil obat setiap bulannya. Hal ini disebabkan jarak dari rumah dan kondisi fisis yang melemah sehingga pengambilan obat diwakilkan oleh keluarga. Pengisian lembar EQ5D-3L pasien diisi di rumah dan pasien mengukur berat badan di rumah sehingga pengukuran berat badan pada beberapa pasien tidak dengan alat ukur yang sama setiap bulannya. *Performance status* pasien dengan mutasi exon 19 dan exon 21 sebagian besar tetap dengan perbaikan *performance status* lebih banyak ditemukan pada kelompok exon 19 dan perbedaan ini bermakna secara statistik (p=0,023). Pada kelompok mutasi *exon* 19 perbaikan ini mulai tampak pada bulan ke dua pemberian gefitinib. Hal ini juga terjadi pada beberapa penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa perbaikan penyakit tampak pada bulan ke dua setelah pemberian gefitinib.

Respons obyektif pasien KPKBSK EGFR mutasi *exon* 19 dan *exon* 21 yang mendapatkan gefitinib dengan menggunakan RECIST menunjukkan kelompok mutasi *exon* 19 memberikan respons obyektif yang lebih baik dari pada *exon* 21. Evaluasi dengan CT *scan* toraks setelah dua bulan pemberian gefitinib menunjukkan 90% pasien dengan EGFR mutasi *exon* 19 mengalami pengecilan ukuran tumor 30% atau lebih dari ukuran sebelumnya. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian meta-analisis pada 13 penelitian oleh Zhang dkk[4] pada tahun 2014 bahwa pasien dengan EGFR mutasi *exon* 19 respons yang lebih baik secara bermakna setelah pemberian EGFR TKI dibandingkan dengan mutasi *exon* 21. Berbagai hipotesis bermunculan

mengenai fakta ini. Salah satu diantaranya adalah karena ikatan antara gefitinib dengan *exon* 19 lebih kuat dibandingkan dengan ikatannya dengan *exon* 21 sehingga hambatan jalur sinyal pertumbuhan sel kanker lebih stabil pada *exon* 19 dibandingkan *exon* 21.[4]

Kelompok mutasi *exon* 19 dan 21 mempunyai efek samping yang hampir sama. Sebagian besar pasien yang mendapatkan gefitinib mengeluhkan efek samping berupa gatal sejak pemberian gefitinib pada bulan pertama. Beberapa pasien mempunyai efek samping lebih dari satu, misalnya gatal dan mual muntah atau yang lainnya namun efek samping ini masih pada batas yang dapat ditoleransi oleh pasien. Efek samping yang sering lainnya adalah diare. Hal ini juga masih dapat ditoleransi pasien sehingga tidak ada pasien yang perlu perawatan di rumah sakit karena dehidrasi. Begitu juga dengan efek samping mual muntah, kulit kering, jerawat dan paronikia. Efek samping yang timbul bersifat ringan sehingga masih dapat ditoleransi oleh pasien dengan ataupun tanpa pemberian obat untuk mengatasi keluhannya. Tidak ada efek samping berat yang dapat menyebabkan penghentian pemberian gefitinib. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Tsukasa Yoshida dkk[7] melaporkan efek samping gefitinib terbanyak adalah gatal atau *rash* diikuti oleh diare. Beberapa faktor berperan pada efek toksisitas gefitinib ini, salah satunya adalah *cytochrome P450 genotype polymorphism* dan reaksi alergi.[7,8]

Evaluasi terhadap PFS pada pemberian gefitinib pasien dengan EGFR TKI *exon* 19 dan *exon* 21 menunjukkan pasien kelompok mutasi *exon* 19 mempunyai PFS yang lebih panjang dibandingkan *exon* 21. Nilai median PFS pada kelompok mutasi *exon* 19 adalah 8 bulan sedangkan kelompok mutasi *exon* 21 adalah 6 bulan dan perbedaan ini bermakna secara statistik (p=0,049). Penelitian meta analisis oleh Zhang dkk[4] dari 13 penelitian menunjukkan bahwa kelompok mutasi *exon* 19 mempunyai PFS yang lebih panjang dibandingkan *exon* 21 pada pemberian gefitinib sebagai lini pertama namun tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok dalam hal lama OS. Nilai rerata OS pada kelompok mutasi *exon* 19 adalah 13,67 bulan dan *exon* 21 adalah 11,75 bulan (p=0,526) namun kelompok mutasi *exon* 19 tetap memberikan OS yang lebih panjang dibandingkan *exon* 21. Pada penelitian sebelumnya juga dilaporkan bahwa kedua tipe mutasi EGFR ini memberikan gambaran *OS* yang tidak berbeda bermakna pada pemberian gefitinib.[4]

Penelitian ini menggunakan 6 parameter untuk mengetahui perbandingan respons pemberian gefitinib terhadap kelompok mutasi *exon* 19 dan *exon* 21. Perbandingan respons gefitinib dilihat dari RECIST, PFS dan OS. Pada penelitian ini kelompok mutasi *exon* 19 mempunyai respons yang lebih baik pada pemberian gefitinib dibandingkan kelompok mutasi *exon* 21. Banyak penelitian yang sudah dilakukan untuk mengetahui perbandingan efektifitas pemberian gefitinib terhadap mutasi gen *exon* 19 dan *exon* 21. Sebagian besar penelitian tersebut mendapatkan hasil kelompok mutasi *exon* 19 mempunyai PFS dan OS yang lebih panjang dibandingkan *exon* 21. Kemudian berkembang tiga hipotesis saat ini yaitu yang pertama karena *exon* 19 mempunyai afinitas yang lebih besar terhadap reseptor EGF dibandingkan *exon* 21 sehingga ikatan yang terbentuk antara gefitinib dengan *exon* 19 lebih kuat dan hambatan sinyal untuk pertumbuhan sel kanker akan berlangsung lebih lama. Meskipun sebenarnya kedua *exon* ini sama-sama mempunyai kemampuan untuk mengubah konfigurasinya sehingga lebih sesuai dengan gefitinib serta memiliki afinitas yang lebih kuat terhadap gefitinib dibandingkan ligan alaminya yaitu ATP. [4,9] Hipotesis yang ke dua, T790M suatu mutasi sekunder yang dapat muncul sebagai upaya sel kanker untuk mempertahankan dirinya agar dapat tetap hidup pada pemberian TKI lebih sering muncul bersama *exon* 21 L858R yang merupakan mutasi titik dengan proporsi terbesar pada *exon* 21. Jenis mutasi ini

bersifat resisten terhadap TKIsehingga pada kondisi seperti ini jalur sinyal untuk pertumbuhan sel kanker masih dapat berjalan. Ini berarti jalur sinyal sel kanker tersebut bertambah dengan munculnya mutasi baru. Bila perkembangan suatu sel kanker tidak hanya bergantung pada satu jalur saja maka kemampuan hidup sel kanker tersebut akan lebih tinggi. Hipotesis ketiga adalah mutasi pada *exon* 18 (G719S) lebih sering muncul bersama dengan *exon* 21 (L858R). Pada berbagai studi mendapatkan bahwa G719S ini menunjukkan hasil yang buruk pada pemberian TKI sehingga jalur sinyal pertumbuhan sel tumor juga masih dapat berjalan. Ketiga hal diatas yang menjadi dasar mengapa mutasi *exon* 19 mempunyai respons yang lebih baik pada pemberian gefitinib dibandingkan *exon* 21.[10]

Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif, sampel penelitian diperoleh dari data status pasien KPKBSK di POSA RS. Dr. Soetomo, Surabaya. Dokter yang bertugas di POSA adalah Peserta Program Dokter Spesialis (PPDS) Pulmonologi yang setiap bulannya berganti stase sehingga pengisisan data yang meliputi anamnesis keluhan, pemeriksaan fisis dan data-data lainnya dilakukan oleh pemeriksa yang berbeda. Faktor subjektifitas pemeriksa sangat mempengaruhi pengumpulan data untuk sampel penelitian ini. Beberapa pasien tidak datang sendiri secara rutin atau diwakilkan saat kontrol dan pengambilan obat sehingga meskipun pasien mengukur berat badannya sendiri di rumah, pengukuran berat badan ini tidak dilakukan dengan alat yang sama. Evaluasi *performance status* juga kurang akurat bila pasien tidak datang langsung secara rutin. Penilaian efek samping gefitinib tidak mencantumkan derajat berat dari masing-masing jenis efek samping sehingga tidak dapat membandingkan berat ringannya efek samping pada masing-masing kelompok penelitian ini.

KESIMPULAN

Gefitinib memberikan respons terapi yang lebih baik terhadap *exon* 19 dibandingkan *exon* 21 berdasarkan RECIST dengan perbedaan yang bermakna secara statistik (p= 0,017). *Progression free survival* pasien KPKBSK EGFR mutasi *exon* 19 lebih panjang dibandingkan pada *exon* 21 (p-=0,049) namun tidak ditemukan perbedaan pada *overall survival* antara kedua kelompok (p= 0,526).

DAFTAR PUSTAKA

1. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2016. Atlanta: *American Cancer Society*. [Online]. 2016 [Cited 2016 Juli 26]. Available from *http://m.cancer.org/research/cancerfactstatistics.*
2. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman J, Chirieac EL, et al. Non-small cell lung cancer version 3. J Natl Compr Canc Netw. 2015;13:515-24
3. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Stop Kanker. [Online]. 2015 [Cited 2016 Juli 26]. Available from: *http://www.depkes.go.id›infodatin-kanker*
4. Zhang Y, Sheng J, Kang S. 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;9:1-9
5. Siegelin MD, Borczuk AC. Epidermal growth factor receptor mutation in lung adenocarcinoma. New York: Departement of Pathobiology and Cell Biology, Columbia University College; 2014
6. Reenen M, Jansen B. EQ-5D-5L users guide. [Online]. 2015 [Cited 2016 Juli 26]. Available from : http://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UsersGuide_2015.pdf
7. Yoshida T, Yamada K, Azuma K. Comaprison of adverse events and efficacy between gefitinib and erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer: a retrospective analysis. Med Oncol. 2013;30:1-7

8. Cohen MH, Williams GA, Sridhara R, Chen G, Pazdur R. United States Food and Drug Administration Drug Approval summary: Gefitinib (ZD1839; Iressa) tablets. Oncologist. 2003;8:303-6.
9. Harari PM. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in oncology. Endocr Relat Cancer. 2004;11:689-708.
10. Pao W, Wang T, Riely G. Kras mutation and primary resistance of lung adenocarcinoma to gefitinib and erlotinib. Plos Med. 2005;2:57