

KAJIAN NARATIF: *DRUG TARGET THERAPY* PADA PASIEN *NON SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)* DENGAN MUTASI EGFR POSITIF

Nova Ermawati^{1*}

¹Mahasiswa Magister Fakultas Farmasi, Universitas Sanata Dharma, Yogyakarta

*mariayosepha.novaermawati@gmail.com

Submitted: 15-12-2022

Revised: 30-03-2023

Accepted: 31-03-2023

ABSTRAK

Kanker paru merupakan salah satu penyakit yang menjadi penyebab kematian terbesar dari kejadian kanker di seluruh dunia. Menurut WHO di tahun 2018, telah terjadi lebih dari 2 juta kasus baru, dimana lebih dari 1,8 juta meninggal karena kanker paru. Sebuah penelitian dilakukan di RS. dr. Soetomo, Surabaya pada tahun 2019 yang melibatkan 335 pasien kanker paru (55,53% laki-laki dan 44,47% wanita). Dalam penelitian tersebut 87,44% diantaranya sudah mengidap kanker paru stage IV pada saat pemeriksaan awal. Selain itu, dari data histopatologinya, 79,37% terdiagnosis NSCLC jenis adenokarsinoma. Terapi pasien kanker paru jenis NSCLC dengan mutasi EGFR (*Epidermal Growth Factor Receptor*) positif, salah satunya adalah dengan menggunakan *drug target therapy*, yaitu obat golongan *Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI).

Kajian naratif ini mereview perkembangan terapi pasien kanker paru jenis NSCLC dengan mutasi EGFR positif menggunakan obat golongan TKI. Penelitian yang digunakan sebagai dasar kajian diambil dari PubMed dan Google Scholar sebagai database. Di Indonesia, beberapa obat golongan TKI ini telah digunakan dalam BPJS sebagai lini pertama dari terapi pasien kanker paru jenis NSCLC dengan mutasi EGFR positif, antara lain gefitinib, erlotinib dan afatinib. Fokus outcome terapi NSCLC berbasis TKI ini adalah antara lain untuk meningkatkan *Overall Survival/OS* serta *Progression-Free Survival* (PFS). Namun demikian adanya mekanisme resistensi pada gen EGFR mengakibatkan terbatasnya outcome terapi menggunakan obat golongan TKI. Untuk itu perlu adanya studi lebih lanjut untuk menemukan terapi yang efektif untuk mengatasi resistensi pada gen EGFR.

Kata kunci : EGFR, Non-small cell lung cancer, Tyrosine-Kinase Inhibitor, Resistensi

ABSTRACT

Lung cancer is one of the leading causes of cancer death worldwide. According to WHO in 2018, there have been more than 2 million new cases, of which more than 1.8 million died of lung cancer. A study was conducted in RS. dr. Soetomo, Surabaya in 2019 involving 335 lung cancer patients (55.53% men and 44.47% women). In the study,

87.44% of them had stage IV lung cancer at the time of the initial examination. In addition, from the histopathological data, 79.37% were diagnosed with adenocarcinoma type NSCLC. One of the therapies for NSCLC lung cancer patients with positive EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) mutations is the use of drug target therapy, namely Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI).

This narrative study reviews the development of therapy for NSCLC patients with positive EGFR mutations using TKI drugs. The research used as the basis for the study was taken from PubMed and Google Scholar as databases. In Indonesia, some of these TKI drugs have been used in BPJS as the first line of therapy for NSCLC patients with positive EGFR mutations, including gefitinib, erlotinib and afatinib. The focus of this TKI-based NSCLC therapy outcome is to improve Overall Survival/OS and Progression-Free Survival (PFS). However, the existence of a resistance mechanism in the EGFR gene results in limited therapeutic outcomes using TKI drugs. For this reason, further studies are needed to find effective therapies to overcome resistance to the EGFR gene.

Keywords : EGFR, Non-small cell lung cancer, Tyrosine-Kinase Inhibitor, Resistance

PENDAHULUAN

Selama beberapa dekade terakhir, kanker paru tetap menjadi salah satu penyebab kematian terbesar di seluruh dunia. Menurut data yang diambil dari WHO pada tahun 2018, telah terjadi lebih dari 2 juta kasus baru dan lebih dari 1,8 juta meninggal dunia karena kanker paru-paru [1]. Sebuah penelitian dilakukan oleh Sari and Purwanto di RS. Dharmais, Jakarta, Indonesia pada Juli 2015-Juni 2016 pada 196 pasien kanker paru [2]. Dari 196 pasien tersebut terdiri dari 66% pasien laki-laki dan 34% wanita; 36% diantaranya mengalami mutasi genetik pada gen EGFR, 54% *wild-type* dan 10% invalid. Webinar [3] menjelaskan sebuah penelitian yang dilakukan di RS. Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia pada 335 pasien kanker paru. Dari 335 pasien terdiri dari 55,53% pasien laki-laki dan 44,47% pasien wanita; 87,44% diantaranya sudah mengidap kanker paru *stage IV*. Sementara dari data histopatologinya, 79,37% dinyatakan menderita NSCLC jenis adenokarsinoma.

Ada dua jenis utama kanker paru-paru, kebanyakan dapat dibagi menjadi *small cell carcinoma* dan *non-small cell carcinoma* [4]. *Small Cell Carcinoma* merupakan kanker yang mengandung populasi homogen dari sel-sel seperti oat yang memberikan penampilan yang khas. Mereka sangat ganas dan sering bermetastasis pada saat diagnosis. Tumor ini jarang terlihat di paru-paru perifer dan biasanya tidak berlubang. *Non-small-cell carcinoma* (NSCLC) merupakan jenis kanker yang umum dijumpai dari kanker paru-paru. Tipe ini dapat diklasifikasikan menjadi 3 tipe yaitu: Adenokarsinoma; *Squamous Cell Carcinoma* dan *Large cell carcinoma*.

Pengobatan NSCLC salah satunya adalah dengan menggunakan EGFR sebagai *drug target therapy*. EGFR merupakan suatu gen yang mengkode transmembrane glikoprotein yang merupakan bagian dari *protein kinase super family* [5]. Dari protein kinase (*Tyrosine Kinase Super Family*) inilah dikembangkan terapi untuk mengatasi kanker paru, khususnya pada kasus NSCLC. Pengembangan

obat untuk terapi NSCLC, yang termasuk golongan TKI ini telah mencapai generasi yang ketiga. TKI generasi pertama, diantaranya gefitinib, erlotinib dan icotinib. TKI generasi kedua adalah afatinib. TKI generasi ketiga adalah osimertinib dan olmutinib [6]. Terapi NSCLC berbasis TKI ini berhasil membuat revolusi pada peningkatan kelangsungan hidup (*Overall Survival/OS*) dan kualitas hidup pasien selama dinyatakan menderita NSCLC [1]. Mekanisme dari TKI adalah melalui kompetisi dengan *ATP binding* pada *kinase binding pocket*. Selanjutnya menghambat aktivasi tirosin kinase dan fosforilasi EGFR, sehingga terjadi terminasi jalur sinyal dari EGFR [7].

Selain terapi NSCLC berbasis TKI, EGFR juga dapat digunakan sebagai target obat golongan antibodi monoklonal. Target obat ini adalah *ekstraselular domain* dari EGFR, sehingga nantinya menghalangi interaksi antara ligan endogen dengan EGFR. Selanjutnya aktivasi dari EGFR tirosin kinase akan terhambat dan jalur sinyal EGFR dalam proliferasi sel juga akan terganggu. Contoh obat yang termasuk dalam golongan ini yaitu: cetuximab dan panituzumab. Efek samping dari reaksi antigen-antibodi dari obat golongan ini adalah sifatnya yang non selektif, sehingga adanya potensi toksisitas pada jaringan normal [7].

EGFR, yang termasuk dalam golongan tirosin kinase, terlibat dalam proses proliferasi, pembelahan dan mitosis dari sel. EGFR ini memiliki peran penting dalam resistensi obat, dalam hal ini obat kanker paru, seperti gefitinib, erlotinib maupun osimertinib. EGFR ini juga dikenal sebagai HER1 atau ERBB1. EGFR terdiri dari *ekstraseluler ligand-binding domain*, *hydrophobic transmembrane regio*, *intracellular receptor tyrosine kinase (RTK) domain* dan *C-terminal domain*. EGFR menginisiasi sinyal melalui *ligand-incited dimerization* yang selanjutnya mengaktifasi tirosin kinase serta efektor-efektor di bawahnya. Ligan yang mengaktifasi EGFR antara lain amphiregulin (AR) betacellulin, EGF (*Epidermal Growth Factor*), *heparin-binding EGF-like growth factor*, dan *transforming growth factor (TGF)*-alfa [7].

EGFR mengaktifasi reaksi fosforilasi sehingga timbul sinyal yang memicu embriogenesis dan pembelahan sel. Adanya *overexpression* dari gen EGFR berkaitan dengan progresi dari kanker. EGFR diekspresikan secara berlebihan sebagian besar pada tumor payudara, kolon, *head and neck (H&N)*, ginjal, ovarium dan NSCLC. Karakteristik sel kanker diklasifikasikan berdasarkan agresivitas, pertumbuhan sel, metastatis & resistensi obat. Dari review tersebut dapat disimpulkan EGFR berpotensi sebagai target dari terapi kanker.

Kajian naratif ini mereview perkembangan terapi pasien kanker paru jenis NSCLC dengan mutasi EGFR positif menggunakan obat golongan TKI. Dengan adanya kajian ini, diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai perkembangan studi terkait sekaligus permasalahan yang timbul dalam terapi, sehingga dapat dirumuskan penelitian selanjutnya guna mengatasi permasalahan tersebut.

METODE PENELITIAN

Metode penulisan artikel ini adalah kajian naratif yang menggunakan PubMed dan Google Scholar sebagai database. Poin-poin yang akan direview dalam kajian ini adalah (1) Pengobatan NSCLC dengan EGFR sebagai drug target, (2) Polimorfi pada gen EGFR, (3) Guidelines penatalaksanaan kanker paru jenis NSCLC dan (4) Resistensi pada gen EGFR.

Penelusuran artikel dalam kajian pustaka ini menggunakan kata kunci *EGFR, Non-small cell lung cancer, Tyrosine-Kinase Inhibitor, Resistance*. Artikel yang mendukung kajian yang terkait untuk menjelaskan poin-poin diatas, dipilih kemudian digunakan dalam kajian naratif ini. Penelusuran pustaka yang digunakan sebagai referensi dalam artikel terpublikasi juga dilakukan sebagai upaya untuk memperkaya kajian.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengobatan NSCLC dengan EGFR sebagai drug target therapy

EGFR merupakan reseptor transmembrane tirosin kinase yang setelah diaktivasi, menjadi transduser sinyal dalam proses proliferasi/pembelahan sel. Ekspresi gen EGFR yang berlebihan, seringkali disebabkan oleh adanya perubahan genetik yang terjadi pada gen tersebut. Dimana perubahan tersebut ditengarai berhubungan dengan kasus-kasus karsinogenesis yang melibatkan gen EGFR. Sejalan dengan hal ini, EGFR sendiri juga menjadi target potensial dari pendekatan terapeutik khususnya pada kasus kanker paru-paru (NSCLC/ *Non small cell lung cancer*) [1].

Polimorfi pada gen EGFR

EGFR merupakan gen yang banyak mengalami polimorfi maupun mutasi. Sampai saat ini sudah lebih dari 1200 SNPs (*Single Nucleotide Polymorphisms*) dan 2700 mutasi gen yang diteliti, termasuk di dalamnya perubahan pada domain tirosin kinase yang dapat mempengaruhi respon dari TKI [1].

Somatic Mutations

Melalui *PharmGKB* [8] dijelaskan bahwa variasi genetik yang terjadi pada EGFR meliputi *somatic mutations & germline SNPs*. Variasi yang termasuk dalam *somatic mutations* sebagian besar adalah substitusi *missense*. Namun ada pula yang termasuk jenis variasi *insertion-deletion*. Dimana keseluruhannya terjadi dalam domain tirosin kinase (di dalam asam amino 712 dan 968, pada ekson 18-24). Variasi gen EGFR jenis *somatic mutations* antara lain: (a) Mutasi pada ekson 19 (pada kodon 729-761). *PharmGKB* [8] menunjukkan 48,3% dari populasi sampel mengalami mutasi ini. Mutasi

ini adalah kumpulan dari tipe *deletion* dan beberapa substitusi tipe *missense* yang terkonsentrasi pada kodon 744-753, dimana mayoritas adalah E746_A750del. (b) L858R (rs121434568 T>G) *point mutation*, yang terjadi pada dasar tengah kodon. (c) T790M (rs121434569).

Respon klinis dari pasien NSCLC dengan mutasi EGFR somatik dijelaskan sebagai berikut ini:

(1) Pada pasien yang diterapi dengan gefitinib atau erlatinib mengalami peningkatan parameter RR (*response rate*) dan PFS (*progression free survival*) secara signifikan, bila dibandingkan dengan pasien NSCLC yang tidak mengalami mutasi somatik. (2) Data penelitian dengan sampel dalam jumlah kecil menyatakan bahwa ada peningkatan OS (*overall survival*) pada pasien NSCLC dengan mutasi somatik positif, bila dibandingkan dengan pasien tanpa mutasi somatik [8].

Germline SNPs

Germline SNPs merupakan variasi pada gen EGFR, yang diantaranya adalah: (a) *Intron 1 (CA)_n repeat* (rs11568315), [1] menjelaskan bahwa intron 1 dari EGFR ini memiliki fungsi penting sebagai regulator, dimana dengan adanya *elemen enhancer* dapat menstimulasi aktivitas promotor. EGFR SNP rs11568315 ini terletak di dekat *enhancer* pada intron 1 dan mengalami variasi tipe *simple sequence repeat* yang terdiri dari 14-21 CA dinukleotida. Dimana dengan peningkatan jumlah CA *repeat* berkaitan dengan penurunan aktivitas transkripsi dari gen EGFR. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh perubahan pada struktur DNA *secondary*. *Pharm GKB* [8] juga menjelaskan bahwa variasi ini merupakan *simple sequence repeat polymorphism* pada dinukleotida 9-23 dengan mayoritas kejadian CA *repeat* sejumlah 15-21 (dbSNP build 137). Jumlah CA *repeat* dibawah 16 dikategorikan pendek, sementara jumlah CA *repeat* diatas 17 dikategorikan panjang. Walaupun tidak signifikan, studi pada *Pharm GKB* [8] menunjukkan alel dengan *carriers* pendek (pendek/pendek & panjang/pendek) memiliki respon yang lebih baik terhadap gefitinib (dilihat dari peningkatan parameter RR, PFS dan OS) dibandingkan dengan pasien NSCLC dengan alel CA *repeat* panjang/panjang.

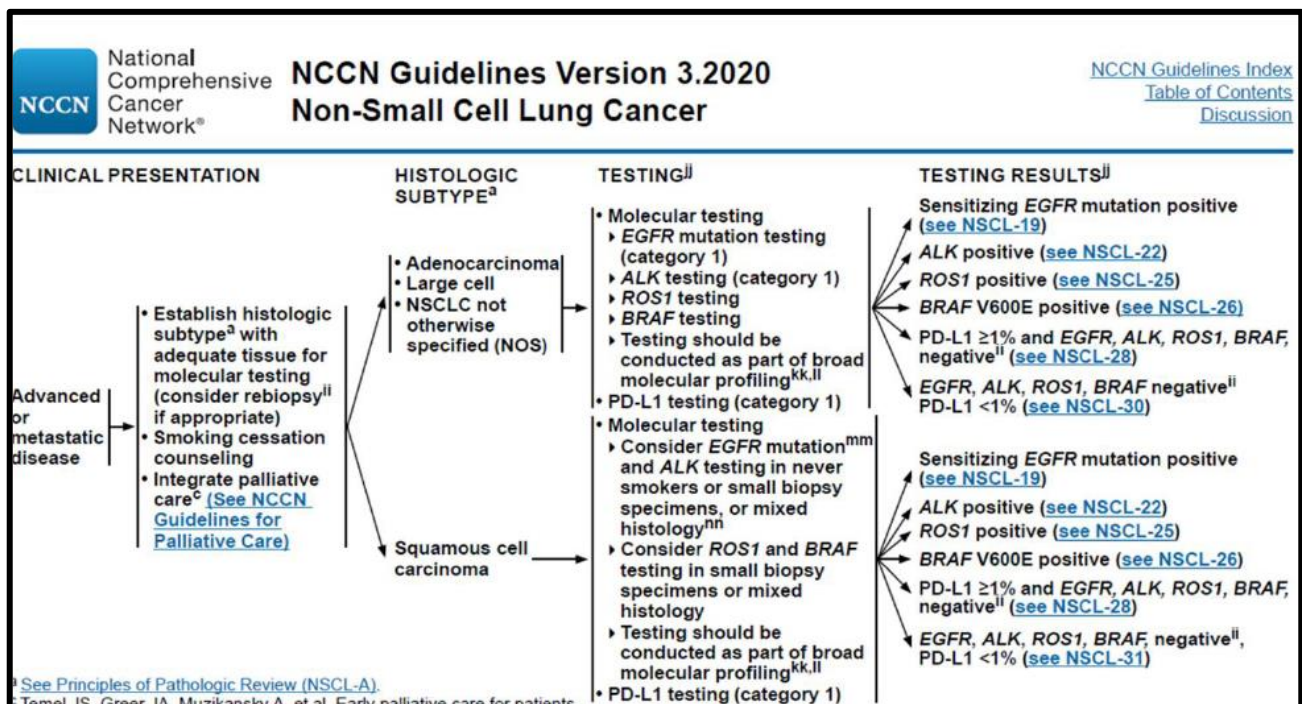
(b) rs712829 -216G>T, pada 5' *flanking region* dari gen EGFR ini berfungsi sebagai promotor dengan berikatan dengan *Sp1 transcription factor*. EGFR -216G>T ini terletak pada salah satu dari *Sp1 binding site*. Keseluruhan proses inilah yang mempengaruhi proses inisiasi dari *EGFR transcription*. Penggantian dari Guanin menjadi Timin pada posisi ini dapat meningkatkan aktivitas promotor sebesar 30% dan ekspresi gen sebesar 40% [1]. Data pada *PharmGKB* [8] menunjukkan bahwa terjadi peningkatan PFS dan penurunan *adverse effect* berupa diare dari pasien NSCLC yang diterapi dengan gefitinib, yang juga memiliki alel GT maupun TT, jika dibandingkan dengan pasien NSCLC dengan alel GG.

Polimorfi gen EGFR berdasarkan penelitian di Indonesia

Penelitian oleh Sari dan Purwanto [2], pada RS. Dharmais, Jakarta, Indonesia diperoleh angka mutasi EGFR pada kasus NCSLC sebesar 34%, dengan tipe *single mutation Exon 21 L858R* sebanyak 10 kasus (44%), *Exon 19del* sebanyak 12 kasus (52%), dan tipe *Exon 20 S768I* sebanyak 1 kasus (4%). Pasien yang tidak merokok dan beretnis Asia, berisiko lebih tinggi untuk mendapatkan mutasi EGFR.

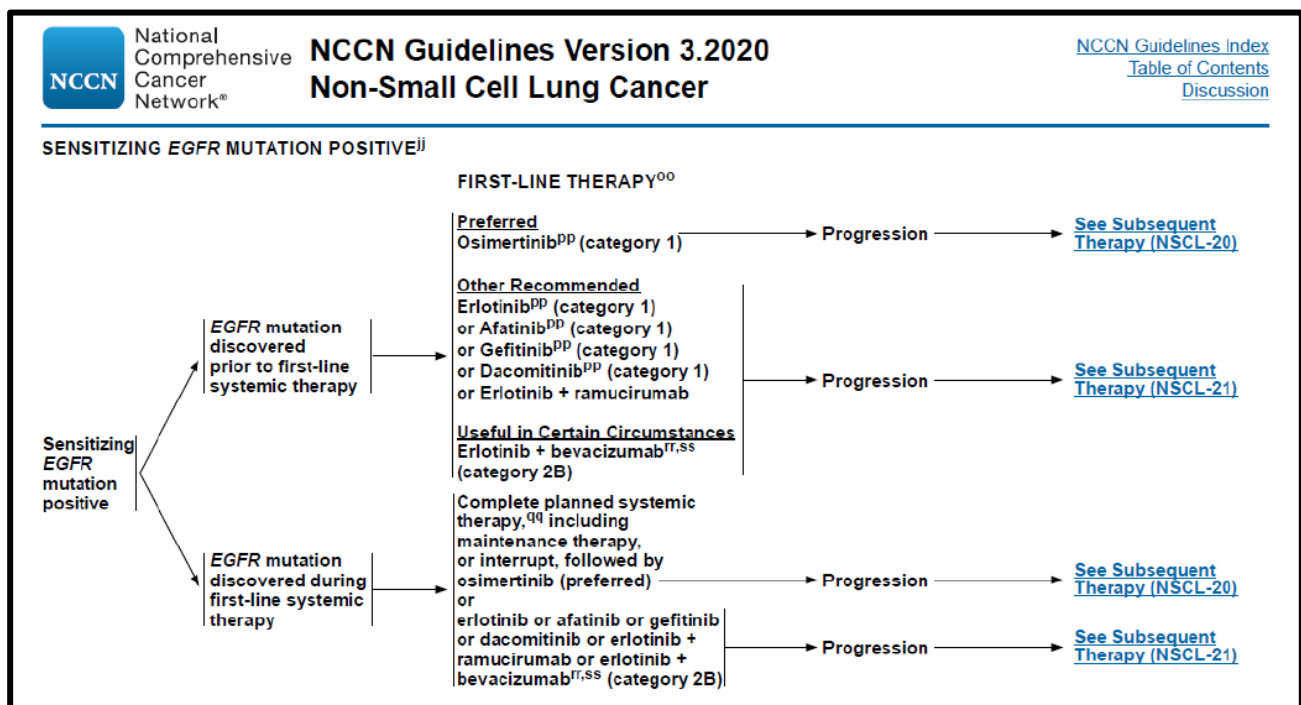
Sementara melalui pemaparan oleh Wulandari, dkk [9], di RS. Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia, dari 59 pasien yang terdeteksi mutasi pada EGFR, terdapat 38 orang yang mengalami mutasi pada ekson 19, 18 orang pada ekson 21 serta 3 orang pada ekson 19+T790M.

Guidelines penatalaksanaan kanker paru jenis NSCLC



Gambar 1. Tatalaksana Pemeriksaan Kanker Paru dari National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [10]

Gambar 1 menerangkan tentang penatalaksanaan dari penanganan pasien yang terdeteksi NSCLC. Pada *guidelines* tersebut dinyatakan bahwa *molecular testing* yang diperlukan pada pasien terdeteksi NSCLC meliputi: mutasi EGFR, ALK, ROS1, BRAF serta PD-L1 [10]. Dalam Webinar Pemeriksaan Mutasi Gen EGFR pada Kanker Paru [3], dr. Laksmi Wulandari selaku pembicara menjelaskan bahwa di RS dr. Soetomo Surabaya saat ini sudah menerapkan pemeriksaan mutasi EGFR sebelum menentukan terapi untuk pasien NSCLC. Setelah diketahui pasien mengalami mutasi pada gen EGFR, maka bisa ditentukan pengobatannya dengan berpedoman pada gambar 2. Pada gambar 2, obat yang dipilih dapat berupa osimertinib ataupun rekomendasi obat yang lain seperti: erlotinib, afatinib, gefitinib, ataupun dacomitinib [10].



Gambar 2. Tatalaksana Terapi NSCLC EGFR Positif dari National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [10]

Resistensi pada gen EGFR

Resistensi dapat terjadi pada pengobatan NSCLC dengan TKI. Timbulnya resistensi ini dapat dikatakan sebagai *systemic progression* dari kanker NSCLC. Pasien NSCLC yang sedang menjalani terapi menggunakan TKI baik dari generasi 1-3, tetap akan berpotensi mengalami resistensi. Hanya saja yang membedakan adalah waktu terjadinya resistensi ataupun progresi dari kanker. Terapi menggunakan TKI generasi 1, 2 maupun 3 akan memiliki rentang waktu terjadinya resistensi yang berbeda-beda [6].

Acquired resistance dari pengobatan TKI generasi 1 (gefitinib)

Menurut Westover [6], disebutkan bahwa salah satu mekanisme terjadinya resistensi gefitinib pada pasien yang mengalami mutasi T790M. Mutasi T790M yaitu mutasi dimana terjadi perubahan asam amino treonine menjadi metionin pada posisi 790. Awalnya pasien mengalami mutasi EGFR L858R kemudian diterapi dengan gefitinib, lalu setelah periode tertentu mengalami progresi kanker. Setelah dilakukan pemeriksaan histopatologi, maka ditemukan ada pengalihan mutasi menjadi mutasi T790M. Dalam beberapa penelitian setelah penemuan pertama yaitu di tahun 2004, mayoritas terjadi mutasi pada titik T790M sebagai *acquired resistance* dari pengobatan TKI generasi 1 (gefitinib dan erlatinib).

Proses perubahan pada titik 790 diuraikan pada penelitian Du dan Lovly dkk [11]. Awalnya gefitinib terikat pada *tyrosine kinase binding site* melalui ikatan hidrogen dengan asam amino treonine pada posisi 790. Sebelum *binding site*-nya diduduki oleh gefitinib, ATP juga berikatan dengan ikatan hidrogen pada posisi yang sama. Jika dilihat dari struktur molekulnya, ATP dan gefitinib tidak memiliki struktur yang mirip, namun ada kesamaan ukuran (*size*) dari keduanya. Namun karena sebelumnya gefitinib terikat kuat oleh karena mutasi L858R, maka ATP tidak dapat berkompetisi dengan gefitinib. Timbulnya *acquired resistance* dari L858R menjadi T790M, mengakibatkan ikatan hidrogen dari gefitinib di posisi treonin 790 yang bermutasi menjadi metionin menjadi lemah. Struktur molekul metionin berbeda dari treonine. Perbedaannya terletak pada adanya atom sulfur pada asam amino metionin. Keberadaan sulfur ini, mengakibatkan jumlah atom H₂O menjadi berkurang pada sisi tersebut. Jumlah atom H₂O ini mempengaruhi ikatan hidrogen dari gefitinib di *tyrosine kinase binding site*. Hal inilah yang melemahkan ikatan dari gefitinib. Sehingga dibutuhkan jumlah yang sangat besar dari gefitinib untuk berikatan di titik 790 yang telah bermutasi tersebut. Gefitinib menjadi tidak kompetitif dengan ATP karena resistensi T790M.

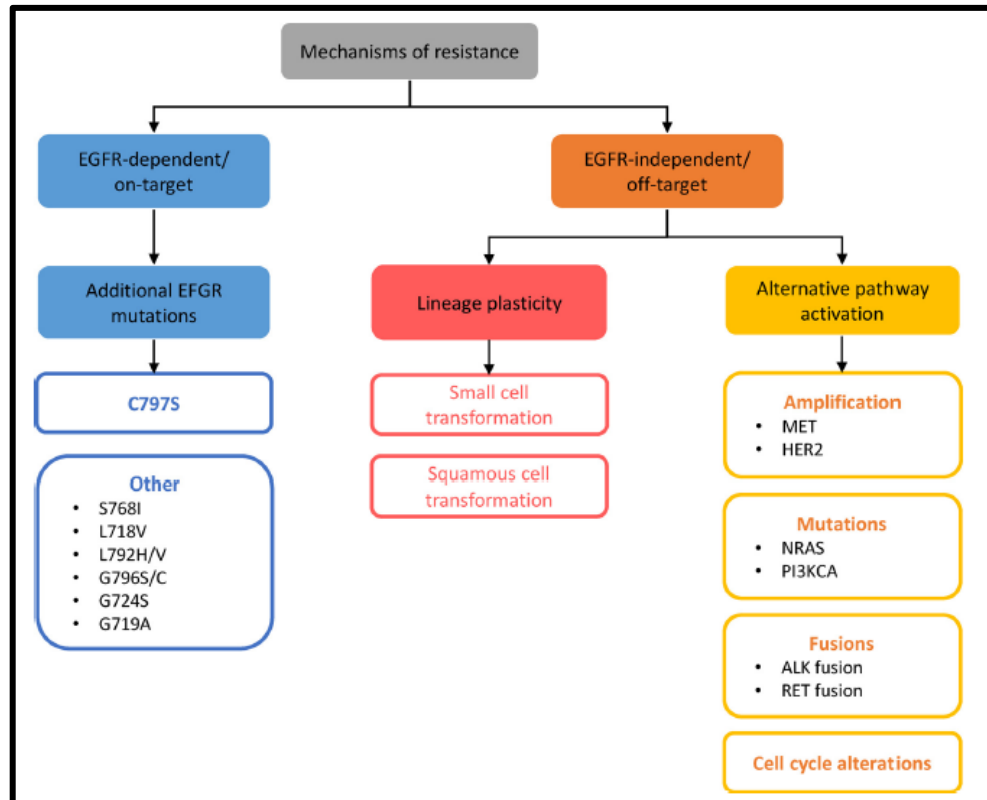
Westover [6] menjelaskan pula bahwa T790M merendahkan afinitas ikatan antara ATP dengan *tyrosine kinase binding site* menjadi setengah kalinya. Sementara gefitinib mengalami penurunan efikasi karena afinitas ikatannya menjadi meningkat seperti pada wild type receptor. Hal inilah yang mengakibatkan gefitinib menjadi tidak kompetitif dengan ATP. Selain itu adanya mekanisme halangan alosterik dengan perubahan asam amino treonine menjadi metionin mengakibatkan ikatan antara gefitinib dengan *binding site* nya diperlemah.

Mutasi T790M (rs121434569) adalah mutasi terbanyak yang timbul dalam *systemic progression* dari kanker NSCLC [6] [12]. Mayoritas resistensi ini terjadi melalui mekanisme berikut: (1) Adanya penurunan *binding capability* dari obat golongan TKI dengan tirosin kinase domain pada gen EGFR melalui mekanisme alosterik. (2) Adanya peningkatan afinitas pada ATP, sehingga membutuhkan konsentrasi TKI yang lebih besar untuk menghambat EGFR.

Residu dari T790 berada dalam *ATP binding pocket* dari protein EGFR, sehingga memediasi resistensi TKI melalui mekanisme peningkatan *protein affinity* untuk ATP. Adanya perubahan biokimiawi akan mengembalikan level *ATP affinity* menjadi serupa dengan *wild type* EGFR. Hal inilah yang menjadi titik turunnya efikasi dari TKI, baik generasi 1 maupun 2 [6] [13].

Mekanisme resistensi TKI

Schmid dkk [14] menyatakan bahwa osimertinib sebagai obat terbaik pun tetap akan mengalami resistensi. Mekanisme resistensi dapat terjadi melalui 2 mekanisme yaitu: (1) *EGFR-dependent/ on-target*, dimana terjadi perubahan berupa penambahan mutasi pada gen EGFR. (2) *EGFR-independent/ off-target*, dimana terjadi perubahan jenis sel kanker dari NSCLC menjadi jenis *small cell* ataupun menjadi *squamous cell*. Selain itu, dapat pula terjadi perubahan jalur aktivasi kanker yang melibatkan jalur-jalur berikut ini: (a) Amplifikasi yang melibatkan gen MET atau HER2. (b) Mutasi yang melibatkan gen NRAS atau PI3KCA. (c) Fusi, diantaranya ALK dan RET. (d) Perubahan siklus sel (*cell cycle*). Mekanisme resistensi tersebut digambarkan pada gambar 3.



Gambar 3. Mekanisme Resistensi Osimertinib Oleh Schmid dkk [14]

Adanya resistensi yang terjadi pada perjalanan terapi pasien NSCLC, terjadi dalam kurun waktu yang bervariasi [15]. Untuk itu, monitoring rutin perlu dilakukan untuk mengetahui outcome terapi sekaligus progresi kanker [3] [15]. Metode pemeriksaan progresi kanker saat ini sudah berkembang, bukan hanya melalui tes histopatologi namun dapat juga menggunakan metode liquid biopsi [9] [16]. Tes histopatologi merupakan metode konvensional menggunakan metode biopsi [15]. Sementara metode liquid biopsi menggunakan sampel darah yang mengidentifikasi adanya mutasi melalui *circulating tumor DNA* (ct-DNA) [9] [16]. Kedua metode tersebut memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing. Namun keduanya dapat digunakan berdasarkan situasi dan kondisi pasien tertentu. Berbagai penelitian masih terus berlanjut agar dapat memperpanjang kelangsungan hidup dari pasien NSCLC.

KESIMPULAN

Terapi NSCLC dengan EGFR mutasi positif, dapat diobati menggunakan obat golongan TKI. Contoh obat golongan TKI adalah osimertinib, erlotinib, afatinib, gefitinib, ataupun dacomitinib. Polimorfi pada gen EGFR dapat dibedakan menjadi *somatic mutations* dan *germline SNPs*. Variasi yang termasuk dalam *somatic mutations* antara lain: (a) Mutasi pada ekson 19 (pada kodon 729-761), dimana mayoritas adalah E746_A750del. (b) L858R (rs121434568 T>G) *point mutation*, yang terjadi

pada dasar tengah kodon dan (c) T790M (rs121434569). Variasi *Germline SNPs* merupakan variasi pada gen EGFR, yang diantaranya adalah: (a) *Intron 1 (CA)_n repeat* (rs11568315) dan (b) rs712829 -216G>T.

Guidelines penatalaksanaan kanker paru jenis NSCLC diawali dengan pemeriksaan histopatologi untuk mengetahui jenis dari kanker paru. Setelah diketahui jenisnya, kemudian dilakukan *molecular testing* untuk mengetahui mutasi yang terjadi. Jika mutasi telah terdeteksi maka dapat direkomendasikan *personalized medicine* sesuai dengan hasil tes. Jika terdeteksi adanya mutasi positif pada gen EGFR maka dapat diterapi dengan TKI.

Obat golongan TKI generasi manapun nantinya tetap dimungkinkan terjadi resistensi pada gen EGFR. Monitoring secara rutin baik menggunakan metode liquid biopsi maupun metode biopsi konvensional hendaknya dilakukan untuk mengetahui progresi dari kanker. Resistensi dapat berupa penambahan/perubahan titik mutasi EGFR (EGFR-dependent/on-target) ataupun perubahan jenis sel kanker (EGFR-non dependent/off-target). Setelah diketahui mekanisme resistensi yang terjadi, terapi akan dilanjutkan sesuai dengan mekanisme yang terjadi.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] V. Jurisic, V. Vukovic, J. Obradovic, L. F. Gulyaeva, N. E. Kushlinskii, and N. Djordjević, "EGFR Polymorphism and Survival of NSCLC Patients Treated with TKIs: A Systematic Review and Meta-Analysis," *J. Oncol.*, vol. 2020, 2020, doi: 10.1155/2020/1973241.
- [2] L. Sari and Purwanto, "Mutasi EGFR pada Non-Small Cell Lung Cancer di Rumah Sakit Kanker 'Dharmas', " *Indones. J. Cancer*, vol. 10, no. 4, pp. 131–136, 2016.
- [3] L. K. Prodia, "WEBINAR: Pemeriksaan Mutasi EGFR pada Kanker Paru - YouTube," Indonesia, 2021. Accessed: Apr. 16, 2022. [Online]. Available: https://www.youtube.com/watch?v=mUzPubhVlr0&list=PLkVKt6jlzzyvfB6gpeTCEeDJGghIMtEt&index=10&t=6309s&ab_channel=LaboratoriumKlinikProdia
- [4] T. P. Rahmayani, "Proporsi Hasil Pemeriksaan Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Pada Pasien Kanker Paru Jenis Adenokarsinoma di RSUP Haji Adam Malik Tahun 2017," Medan, 2018.
- [5] NCBI, "EGFR Epidermal Growth Factor Receptor [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI," 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1956> (accessed Mar. 29, 2022).
- [6] D. Westover, J. Zugazagoitia, B. C. Cho, C. M. Lovly, and L. Paz-Ares, "Mechanisms of Acquired Resistance to First-and Second-Generation EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors," *Ann. Oncol.*, vol. 29, pp. i10–i19, Jan. 2018, doi: 10.1093/ANNONC/MDX703.
- [7] D. A. Sabbah, R. Hajjo, K. Sweidan, and R. * Hajjo, "Review on Epidermal Growth Factor

- Receptor (EGFR) Structure, Signaling Pathways, Interactions, and Recent Updates of EGFR Inhibitors,” *Curr. Top. Med. Chem.*, vol. 20, pp. 1–20, 2020, doi: 10.2174/1568026620666200303123102.
- [8] M. Whirl-Carrillo *et al.*, “An Evidence-Based Framework for Evaluating Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine,” *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 110, no. 3, pp. 563–572, Sep. 2021, doi: 10.1002/cpt.2350.
- [9] L. Wulandari, G. Soegiarto, A. Febriani, F. Fatmawati, and Sahrin, “Comparison of Detection of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Gene Mutation in Peripheral Blood Plasma (Liquid Biopsy) with Cytological Specimens in Lung Adenocarcinoma Patients,” *Indian J. Surg. Oncol.*, vol. 12, no. Suppl 1, pp. 65–71, Feb. 2020, doi: 10.1007/S13193-020-01046-1.
- [10] NCCN, “NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Small Cell Lung Cancer,” *Natl. Compr. CancerNetwork*, pp. 1–240, 2020.
- [11] Z. Du and C. M. Lovly, “Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer,” *Mol. Cancer*, vol. 17, no. 1, pp. 1–13, 2018, doi: 10.1186/s12943-018-0782-4.
- [12] PharmGKB, “Very Important Pharmacogene: EGFR,” 2021. <https://www.pharmgkb.org/vip/PA166169866> (accessed Apr. 15, 2022).
- [13] Y. Xu, H. Li, and Y. Fan, “Progression Patterns, Treatment, and Prognosis Beyond Resistance of Responders to Immunotherapy in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer”, doi: 10.3389/fonc.2021.642883.
- [14] S. Schmid, J. J. N. Li, and N. B. Leighl, “Mechanisms of osimertinib resistance and emerging treatment options,” *Lung Cancer*, vol. 147, no. July, pp. 123–129, 2020, doi: 10.1016/j.lungcan.2020.07.014.
- [15] C. M. Lovly, “Combating acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors in lung cancer,” *Am Soc Clin Oncol Educ B.*, 2015, doi: 10.14694/EdBook.
- [16] V. Merinda, G. Soegiarto, and L. Wulandari, “T790M mutations identified by circulating tumor DNA test in lung adenocarcinoma patients who progressed on first-line epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors,” *Lung India*, vol. 37, pp. 13–8, 2019, doi: 10.4103/lungindia.lungindia.