

JURNAL
RESPIROLOGI
INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology



Pengaruh Pemberian Polifitofarmaka Terhadap Perbaikan Derajat Kontrol Asma Melalui Penurunan Eosinofil dan Interleukin-13 Pasien Asma Stabil yang Tidak Terkontrol

Perbedaan Kadar TGF- β Pada Pasien Pasca TB Paru Dengan dan Tanpa Riwayat Merokok di RSUP H. Adam Malik Medan

Diabetes Mellitus Tipe 2 dan Risiko Terjadinya Hemoptisis Pada Tuberkulosis Paru: Kajian Kasus Kontrol

Proporsi Mutasi Gen *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dari Biopsi Jaringan dan Plasma ctDNA Pada Adenokarsinoma Paru

Gambaran dan Evaluasi Pengobatan Tuberkulosis Resisten Obat pada Pasien Diabetes Melitus dan Non-Diabetes Melitus di RSUD Arifin Achmad

Pengaruh *Exercise* Berjalan Berbasis Pedometer Terhadap Kekuatan Otot *Quadriceps*, Kualitas Hidup, *Benefit* dan *Cost* Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil

Korelasi qSOFA dan NLR Terhadap Kadar Prokalsitonin Untuk Memprediksi Luaran Pasien Sepsis Pneumonia di RSUP dr. M. Djamil Padang

Imunosenesens dan Kerentanan Populasi Usia Lanjut Terhadap *Coronavirus Disease* 2019 (Covid-19)

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

SUSUNAN REDAKSI

Penasehat

M. Arifin Nawas
Faisal Yunus

Penanggung Jawab / Pemimpin Redaksi

Feni Fitriani

Wakil Pemimpin Redaksi

Winariani

Anggota Redaksi

Amira Permatasari Tarigan
Jamal Zaini
Farih Raharjo
Mia Elhidsi
Ginangjar Arum Desianti
Irandi Putra Pratomo
Fanny Fachrucha

Sekretariat

Yolanda Handayani
Suwondo
SST : Surat Keputusan Menteri Penerangan RI
No.715/SK/DitjenPPG/SST/1980 Tanggal 9 Mei 1980

Alamat Redaksi

PDPI Jl. Cipinang Bunder, No. 19, Cipinang Pulo Gadung
Jakarta Timur 13240 Telp: 02122474845
Email : editor@jurnalrespirologi.org
Website : <http://www.jurnalrespirologi.org>

Diterbitkan Oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)
Terbit setiap 3 bulan (Januari, April, Juli & Oktober)

Jurnal Respiriologi Indonesia

Akreditasi A
Sesuai SK Direktur Jenderal Penguatan Riset dan Pengembangan
Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia
Nomor: 2/E/KPT/2015 Tanggal 1 Desember 2015
Masa berlaku 15 Desember 2015 - 15 Desember 2020

JURNAL RESPIROLOGI INDONESIA

Majalah Resmi Perhimpunan Dokter Paru Indonesia
Official Journal of The Indonesian Society of Respiriology

VOLUME 40, NOMOR 3, Juli 2020

DAFTAR ISI

Artikel Penelitian

- Pengaruh Pemberian Polifitofarmaka Terhadap Perbaikan Derajat Kontrol Asma Melalui Penurunan Eosinofil dan Interleukin-13 Pasien Asma Stabil yang Tidak Terkontrol 130
Aditya Sri Listyoko, lin Noor Chozin, Susanthy Djajalaksana
- Perbedaan Kadar TGF- β Pada Pasien Pasca TB Paru Dengan dan Tanpa Riwayat Merokok di RSUP H. Adam Malik Medan 139
Shilvanna Litania, Amira P. Tarigan, Fajrinur Syarani
- Diabetes Mellitus Tipe 2 dan Risiko Terjadinya Hemoptisis Pada Tuberkulosis Paru: Kajian Kasus Kontrol 144
Widhy Yudistira Nalapraya, Jaka Pradipta, Muhammad Ikhsan Mokoagow, Erlina Burhan
- Proporsi Mutasi Gen *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) dari Biopsi Jaringan dan Plasma ctDNA Pada Adenokarsinoma Paru 150
Hendra Taufik, Noni Novisari Soeroso, Setia Putra Tarigan, Erna Mutiara
- Gambaran dan Evaluasi Pengobatan Tuberkulosis Resisten Obat pada Pasien Diabetes Melitus dan Non-Diabetes Melitus di RSUD Arifin Achmad 156
Dani Rosdiana, Dewi Anggraini, Indra Yovi, Marlina Tasril
- Pengaruh *Exercise* Berjalan Berbasis Pedometer Terhadap Kekuatan Otot *Quadriceps*, Kualitas Hidup, *Benefit* dan *Cost* Penderita Penyakit Paru Obstruktif Kronik Stabil 163
Jatu Aviani, Suradi, Ana Rima Setijadi
- Korelasi qSOFA dan NLR Terhadap Kadar Prokalsitonin Untuk Memprediksi Luaran Pasien Sepsis Pneumonia di RSUP dr. M. Djamil Padang 173
Ibnu Arief Dafitri, Oea Khairsyaf, Irvan Medison, Yessy S. Sabri
- ### Tinjauan Pustaka
- Imunosenesens dan Kerentanan Populasi Usia Lanjut Terhadap *Coronavirus Disease 2019* (Covid-19) 182
Widya Wasityastuti, Andika Dhamarjati, Siswanto

Proporsi Mutasi Gen Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) dari Biopsi Jaringan dan Plasma ctDNA Pada Adenokarsinoma Paru

Hendra Taufik¹, Noni Novisari Soeroso¹, Setia Putra Tarigan¹, Erna Mutiara²

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, RSUP H. Adam Malik, Medan

²Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Sumatera Utara, Medan

Abstrak

Latar belakang: Dalam beberapa tahun terakhir, Deoxyribonucleic Acid (DNA) tumor yang bersirkulasi (circulating tumour DNA/ctDNA) telah muncul sebagai penanda berbasis darah yang spesifik dan sensitif untuk mendeteksi mutasi EGFR. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui keakuratan diagnostik ctDNA dalam mendeteksi mutasi gen EGFR pada kanker paru jenis adenokarsinoma.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian potong lintang. Subjeknya adalah pasien kanker paru jenis adenokarsinoma dari pemeriksaan histopatologi atau sitologi dan diperiksa mutasi EGFR dari bahan biopsi jaringan dan ctDNA plasma sejak April 2018 s/d Februari 2019 di beberapa rumah sakit di Kota Medan.

Hasil: Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 100 data yang terdiri dari laki-laki 71 orang (71,0%) dan perempuan 29 orang (29,0%). Pada penelitian ini juga didapatkan sebanyak 20 buah mutasi yang terdiri dari 19 kasus mutasi tunggal biopsi jaringan, 12 kasus (60,0%) delesi ekson 19 (del ekson 19), 6 kasus (30,0%) mutasi ekson 21 L858R, 1 kasus (5,0%) mutasi ekson 21 L861Q dan 1 kasus (5,0%) mutasi ganda del ekson 19 dan 21 L861Q. Dari pemeriksaan cairan biopsi ctDNA plasma ditemukan 15 kasus mutasi EGFR, 12 kasus (80,0%) del ekson 19 dan 3 kasus (20,0%) mutasi ekson 21 L858R. Keakuratan diagnostik ctDNA sebesar 83,0% dengan sensitivitas 45,0%, spesifitas 92,5%, Positive Predictive Value (PPV) 69,0% dan Negative Predictive Value (NPV) 87,0%.

Kesimpulan: Proporsi mutasi EGFR terbanyak berdasarkan jenis kelamin adalah perempuan dari biopsi jaringan atau ctDNA, frekuensi tersering mutasi EGFR dari biopsi jaringan dan ctDNA pada mutasi tunggal dan ekson 19. (*J Respir Indo. 2020; 40(3): 150-5*)

Kata kunci: ctDNA, mutasi EGFR, liquid biopsy, kanker paru, adenokarsinoma paru.

Proportion of Mutation of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Genes from Tissue Biopsy and Liquid Biopsy ctDNA in Lung Adenocarcinoma

Abstract

Backgrounds: In recent years, circulating tumor DNA (ctDNA) has emerged as a specific and sensitive blood-based biomarker to detect EGFR mutations. This study aims to determine the diagnostic accuracy of ctDNA in detecting EGFR gene mutations in adenocarcinoma lung cancer.

Methods: This study was a cross-sectional study with the subjects were adenocarcinoma lung cancer patients from histopathology or cytology examination and examined EGFR mutations from plasma tissue biopsy and ctDNA specimens from April 2018 to February 2019 in several hospitals in the Medan City.

Results: There were 100 data have been collected, with male were 71 subjects and female were 29 subjects. Found 20 mutations, single mutations of tissue biopsy were 19 cases, del exon 19 were 12 cases, mutation in exon 21 (L858R) were 6 cases, mutation exon 21 (L861Q) was 1 case, del exon 19 and 21 (L861Q double mutations) was 1 case. From plasma ctDNA examination EGFR mutations were found 15 cases, del exon 19 were 12 cases and del exon 21 (L858R) were 3 cases.

Conclusions: The highest proportion of EGFR mutations by sex were women from tissue biopsy or ctDNA, the most often frequency of EGFR mutations from tissue biopsy and ctDNA in single mutations and exons 19. (*J Respir Indo. 2020; 40(3): 150-5*)

Keywords: ctDNA; EGFR Mutation, liquid biopsy, lung cancer, lung adenocarcinoma

PENDAHULUAN

Kanker paru merupakan penyebab utama keganasan di dunia, mencapai hingga 13% dari semua jenis kanker. Sebanyak 154.050 kematian akibat kanker pada pasien laki-laki di Amerika Serikat diakibatkan kanker paru dan diperkirakan sekitar 234.030 kasus baru pada tahun 2018.¹ Kejadian kanker paru di Indonesia diperkirakan sebanyak 1362 kasus/100.000 penduduk dan berada pada peringkat ke 8 di Asia Tenggara sedangkan di Asia peringkat ke 23. Angka kejadian kanker terbanyak pada laki-laki di Indonesia adalah kanker paru yaitu sebesar 19,4/100.000 penduduk dengan rerata kematian 10,9/100.000 penduduk sedangkan kanker hati menduduki peringkat kedua sebesar 12,4/100.000 penduduk dengan rerata kematian 7,6/100.000 penduduk. Angka kejadian kanker terbanyak pada perempuan di Indonesia adalah kanker payudara sebesar 42,1/100.000 penduduk dengan rerata kematian 17/100.000 penduduk kemudian diikuti dengan kanker leher rahim sebesar 23,4/100.000 penduduk dengan rerata kematian 13,9/100.000 penduduk.²

Diagnosis kanker paru dapat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan patologi seperti biopsi jaringan yang masih dianggap sebagai baku emas hingga saat ini. Diagnosis kanker menggunakan biopsi jaringan juga memiliki banyak keterbatasan misalnya deteksi kanker paru pada *stage* dini ataupun dengan lesi residual masih belum memberikan hasil yang memuaskan dan evaluasi efikasi pengobatan serta prognosis kanker juga masih terbatas.³

Penggunaan ctDNA sebagai serum penanda hayati yang spesifik dan sensitif untuk mendeteksi mutasi EGFR telah digunakan beberapa tahun terakhir. Metode ctDNA merupakan salah satu metode sampel alternatif untuk analisis mutasi gen EGFR pada pasien yang tidak memenuhi syarat pemeriksaan mutasi EGFR melalui biopsi jaringan.

METODE

Penelitian ini merupakan uji potong lintang (*cross sectional*). Subjek penelitian ini adalah pasien

kanker paru jenis adenokarsinoma dari hasil pemeriksaan histopatologi dan atau sitologi serta rutin diperiksa mutasi gen EGFR dari sampel pemeriksaan melalui *liquid biopsy* ctDNA plasma.

Metode pengambilan sampel dengan cara *purposive sampling* yaitu semua subjek yang didapat dan memenuhi kriteria pemilihan yang ditetapkan oleh peneliti dimasukkan dalam penelitian sampai besar subjek yang diperlukan terpenuhi. Kriteria inklusi subjek penelitian ini adalah pasien kanker paru jenis adenokarsinoma yang belum pernah menggunakan obat penghambat tirosin kinase. Data penelitian diambil secara prospektif mulai April 2018 hingga Februari 2019 kemudian data dianalisis menggunakan uji diagnostik statistik tabel 2x2.

Metode ekstraksi DNA pada penelitian dapat dilakukan dari jaringan atau ctDNA. Ekstraksi DNA dari jaringan dengan cara DNA genom diisolasi dari tumor menggunakan *OIAamp kit* mikro DNA (Qiagen, Hilden, Jerman) sesuai protokol pabrik. Untaian DNA dari setiap sampel dilusi dalam 50 μ L *buffer* AE yang sudah termasuk dalam *kit*. Metode ekstraksi DNA dari ctDNA dilakukan dengan menggunakan reagen *OIAamp Circulating Nucleic Acid Kit* (Qiagen, Cat. 55114) dan alat *OiaVac 24 Plus* sebanyak 4 plasma yang digunakan setiap pengerjaan.

Amplifikasi dengan *therascreen* EGFR Plasma RGQ Kit dari Qiagen menggunakan prinsip *real time* PCR ARMS dan *Scorpion theascreen* EGFR Plasma RGQ PCR Kit terdiri dari 1 assay kontrol dan 3 uji mutasi (T790M, delesi dan L858R). Kadar positif kontrol (PC), negatif kontrol (NTC) dan sampel plasma yang digunakan masing-masing dalam setiap pemeriksaan adalah 5 μ L. Alat yang digunakan adalah *Rotor-Gene QMDx* dengan *software Rotor-Gene Q* versi 2.3.

HASIL

Jumlah subjek pada penelitian ini adalah sebanyak 100 subjek penelitian sejak April 2018 hingga Februari 2019. Usia termuda subjek penelitian ini adalah 32 tahun sedangkan tertua 80

tahun. Rata-rata usia subjek penelitian ini adalah 59,15 tahun dengan standar deviasi 8,95 tahun. Distribusi penyebaran suku pada penelitian ini adalah Toba 29 orang (29,0%), Karo 18 orang (18,0%), Mandailing 13 orang (13,0%), Jawa 21 orang (21,0%), Cina 3 orang (3,0%) dan Minang 1 orang (1,0%). Sebanyak 38 orang (38,0%) pekerjaan subjek penelitian ini adalah wiraswasta, petani 24 orang (24,0%), PNS/ pegawai swasta 15 orang (15,0%), Ibu Rumah Tangga (IRT) 16 orang (16,0%), buruh 3 orang (3,0%), guru 2 orang (2,0%), pegawai *showroom* 1 orang (1,0%) dan tukang becak 1 orang (1,0%).

Tabel 1. Distribusi umur, jenis kelamin, suku, pekerjaan indeks brinkman dan status merokok subjek penelitian

Karakteristik	N	%
Umur (rerata±SD)	59,15±8,95	
<40 tahun	3	3,0
40-60 tahun	48	48,0
>60 tahun	49	49,0
Jenis Kelamin		
Laki-laki	71	71,0
Perempuan	29	29,0
Suku		
Toba	29	29,0
Karo	18	18,0
Mandailing	13	13,0
Aceh	14	14,0
Jawa	22	22,0
Cina	3	3,0
Minang	1	1,0
Pekerjaan		
Wiraswasta	38	38,0
Petani	24	24,0
PNS/pegawai swasta	15	15,0
IRT	16	16,0
Buruh	3	3,0
Guru	2	2,0
Pegawai <i>showroom</i>	1	1,0
Tukang becak	1	1,0
Indeks Brinkman		
Berat	62	62,0
Sedang	10	10,0
Ringan	0	0,0
Status Merokok		
Merokok/Bekas	72	72,0
Tidak Merokok	28	28,0
Faktor Risiko		
Perokok	72	72,0
Perokok pasif	15	15,0
Kayu Bakar	7	7,0
Pestisida	3	3,0
Kapur Tulis	1	1,0
Dupa/Obat Nyamuk Bakar	2	2,0

Pada penelitian ini didapatkan sebanyak 72 orang (72,0%) adalah perokok dengan Indeks Brinkman (IB) berat 62 orang (62,0%), IB sedang 10 orang (10,0%), perokok pasif 15 orang (15,0%) sedangkan bukan perokok 28 orang (28,0%). Penelitian ini juga menilai faktor pajanan terhadap subjek penelitian dan didapatkan hasil sebanyak 7 orang (7,0%) terdapat pajanan dengan asap kayu bakar, pestisida 3 orang (3,0%), kapur tulis 1 orang (1,0%) dan asap dupa serta obat nyamuk 2 orang (2,0%). Distribusi umur, jenis kelamin, suku, IB, status merokok dan pekerjaan subjek penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 1.

Pada penelitian ini didapatkan dari 100 subjek penelitian, sebanyak 20 orang (20,0%) memiliki hasil mutasi positif dari biopsi jaringan sedangkan 80 orang (80,0%) negatif. Mutasi yang tersering didapat dari biopsi jaringan tersebut adalah 12 orang (12,0%) delesi ekson 19, 6 orang (6,0%) mutasi ekson 21 L858R, 1 orang (1,0%) mutasi ekson 21 L861Q, 1 orang (1,0%) mutasi campuran delesi ekson 19 dan mutasi ekson 21 L861Q serta tidak ada subjek penelitian yang mengalami mutasi di ekson 18 dan 20.

Tabel 2. Distribusi mutasi dari biopsi jaringan dan *liquid biopsy* ctDNA *liquid biopsy* ctDNA

Jenis mutasi	Hasil mutasi	
	Positif	Negatif
Biopsi jaringan	20 (20,0%)	80 (80,0%)
Delesi ekson 19	12 (12,0%)	
Mutasi ekson 21 L858R	6 (6,0%)	
Mutasi ekson 21 L861Q	1 (1,0%)	
Mutasi campuran (delesi ekson 19 dan mutasi ekson 21 L861Q)	1 (1,0%)	
Mutasi ekson 18 dan 20	0 (0,0%)	
<i>Liquid biopsy</i> ctDNA	15 (15,0%)	85 (85,0%)
Delesi ekson 19	12 (12,0%)	
Mutasi ekson 21 L858R	3 (3,0%)	
Mutasi ekson 18 dan 20	0 (0,0%)	

Dari pemeriksaan *liquid biopsy* ctDNA terhadap 100 subjek penelitian ini didapatkan hasil sebanyak 15 orang (15,0%) positif sedangkan 85 orang (85,0%) negatif. Distribusi mutasi yang didapat dari pemeriksaan *liquid biopsy* ctDNA yang didapat dari penelitian ini adalah sebanyak 12 orang (12,0%) mutasi delesi ekson 19, 3 orang (3,0%) mutasi ekson 21 L858R dan tidak ada subjek penelitian yang mengalami mutasi pada ekson 18

dan 20. Distribusi penyebaran mutasi dari biopsi jaringan dan *liquid biopsy* ctDNA pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 2.

Pada penelitian ini juga dinilai distribusi mutasi dari biopsi jaringan dan *liquid biopsy* ctDNA terhadap jenis kelamin subjek penelitian. Sebanyak 20 orang (20,0%) yang memiliki hasil mutasi positif dari biopsi jaringan didapatkan laki-laki 8 orang (40,0%) dan perempuan 12 orang (60,05). Dari 15 orang (15,0%) yang memiliki hasil mutasi positif dari *liquid biopsy* ctDNA didapatkan laki-laki 8 orang (8,0%) dan perempuan 7 orang (7,0%). Pada penelitian ini terhadap pasien yang memiliki hasil mutasi negatif dari biopsi jaringan dan *liquid biopsy* ctDNA juga dilakukan perhitungan statistik berdasarkan distribusi jenis kelamin. Sebanyak 80 orang (80,0) subjek penelitian yang memiliki hasil mutasi negatif dari biopsi jaringan didapatkan laki-laki 63 orang (63%) dan perempuan 17 orang (17%). Sebanyak 85 orang (85,0) subjek penelitian yang memiliki hasil mutasi negatif dari *liquid biopsy* didapatkan laki-laki 63 orang (63,0%) dan perempuan 22 orang (22%). Distribusi mutasi berdasarkan jenis kelamin pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Distribusi mutasi berdasarkan jenis kelamin

Jenis mutasi	Jenis kelamin		Total
	Laki-laki	Perempuan	
Biopsi jaringan			
Positif	8 (8,0%)	12 (12,0%)	20 (20,0%)
Negatif	63 (63,0%)	17 (17,0%)	80 (80,0%)
<i>Liquid biopsy</i> ctDNA			
Positif	8 (8,0%)	7 (7,0%)	15 (15,0%)
Negatif	63 (63,0%)	22 (22,0%)	85 (85,0%)

Penelitian ini juga menilai sensitivitas dan spesifitas mutasi melalui ctDNA dan jaringan. Pada penelitian ini didapatkan hasil penggunaan ctDNA untuk mendeteksi mutasi EGFR memiliki tingkat sensitivitas 45,0% dan spesifitas 92,5% yang berarti dari seluruh pasien dengan mutasi EGFR positif maka alat ctDNA hanya mampu mendeteksi sebesar 45% kasus sedangkan 55% kasus akan dideteksi sebagai mutasi EGFR negatif. Nilai prediksi positif ctDNA adalah 60,0% yang berarti dari seluruh pasien yang terdeteksi mutasi EGFR positif dari ctDNA hanya 60% kasus yang benar-benar mutasi EGFR positif pada saat sampel

jaringan diperiksa sehingga penggunaan ctDNA masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk digunakan sebagai standar pemeriksaan mutasi EGFR. Nilai akurasi diagnostik plasma ctDNA pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Tabel akurasi diagnostik plasma ctDNA

Mutasi ctDNA	Hasil		Total
	Positif	Negatif	
Positif	9	6	15
Negatif	11	74	85
Total	20	80	100
Sensitivitas=45,0%		PPV=60,0%	
Spesifitas=92,5%		NPV=87,0%	

PEMBAHASAN

Subjek penelitian ini terdiri dari 71 orang (71,0%) laki-laki dan 29 orang (29,0%) perempuan. Penelitian ini sesuai dengan data kanker paru di Indonesia berdasarkan penelitian Syahrudin dari 1874 sampel penelitian didapatkan laki-laki 61,0%, perempuan 39% tetapi frekuensi mutasi EGFR lebih tinggi pada perempuan (52,9%) daripada laki-laki (39,1%). Penelitian kanker paru dari beberapa negara juga didapatkan prevalens kanker paru pada jenis kelamin laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan dan sesuai dengan data insidens kanker paru di *United States of America* (USA) tahun 2018.^{4,5}

Proporsi hasil mutasi biopsi jaringan yang didapat pada penelitian ini adalah 20,0%. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian Syahrudin dkk dengan menggunakan sampel sitologi didapatkan frekuensi mutasi EGFR keseluruhan adalah 44,5% (95%: Koefisien Interval: 42,09-46,71). Sebanyak 57,1% dan 29,0% pasien dengan mutasi EGFR positif memiliki mutasi yang sensitif terhadap Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) insersi ekson 19, delesi ekson L858R dan mutasi yang tidak umum yaitu G719X, T790M dan insersi ekson 20. Sebanyak 29,0% pasien mengalami mutasi campuran EGFR yang umum dan tidak umum yaitu G719X, T790M dan L861Q. Penelitian yang dilakukan oleh Elhidsi dkk menyatakan bahwa mutasi EGFR positif pada pasien adenokarsinoma paru usia muda sebanyak 46 orang (70,8%) dan tidak ada mutasi (*wild type*) sebanyak 19 orang (29,2%). Mutasi EGFR positif pada

adenokarsinoma paru pada usia tua sebanyak 78 orang (51,6%) dan *wild type* sebanyak 77 orang (48,4%) dan terbanyak adalah pada delesi ekson 19.⁶

Wang dkk mendapatkan hasil proporsi mutasi ctDNA hanya 17 orang (12,6%) dari 134 pasien dengan metode ARMS.⁷ Penelitian yang dilakukan oleh Wang dkk memiliki metode yang sama dan hasil hampir identik dengan penelitian ini. Douillard dkk menggunakan metode yang sama mendapatkan hasil 105 pasien (16,1%) dari 652 sampel penelitian memiliki mutasi dari ctDNA.⁸ Huang dkk dengan metode Denaturing High Performance Liquid Chromatography (DHPLC) terhadap 822 sampel didapatkan sebanyak 270 pasien (32,1%) terdeteksi mutasi dari ctDNA.⁹ Penelitian yang dilakukan oleh Oktaviyanti dan Sari dkk di Indonesia didapatkan hasil mutasi EGFR sebesar 34,0%.^{10,11}

Proporsi mutasi EGFR dari ctDNA pada penelitian ini didapatkan 15 pasien (15,0%) menggunakan metode teknologi *Real Time Polymerase Chain Reaction* (PCR) *Scorpion-Amplified Refractory Mutation System* (ARMS) dengan reagen *therascreen*. Hasil penelitian ini mirip dengan penelitian yang dilakukan oleh Reck dkk dengan menggunakan beberapa alat deteksi ctDNA pada 291 orang Jepang didapatkan hasil mutasi sebanyak 37 pasien (13,0%) sedangkan pada etnis Eropa didapatkan 82 mutasi dari ctDNA 903 pasien (8,4%) lebih rendah lebih rendah daripada yang didapatkan pada penelitian ini. Perbedaan hasil yang didapat tersebut dapat disebabkan karena perbedaan angka mutasi EGFR etnis Eropa berbeda dengan Asia yaitu 14,1% dan 38,4%.^{12,13}

Penelitian Ariola dkk di Spanyol mendapatkan hasil sensitivitas 45,5%, spesitivitas 96,7%, PPV 71,4% dan NPV 90,7%. Hasil positif palsu didefinisikan sebagai mutasi EGFR positif dalam plasma dan negatif dalam sampel tumor pada 4 orang pasien (2,8%). Ariola dkk menyimpulkan ctDNA dapat digunakan ketika jaringan tumor tidak tersedia tetapi memiliki keterbatasan pengujian mutasi EGFR dalam

pengaturan dunia klinisi sehingga perlu penambahan informasi mengenai hasil sumbang yang diamati. Stadarisasi dan laboran yang terlatih untuk melakukan karakterisasi molekuler pasien Kanker Paru pada Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) sangat diperlukan selain berbagai macam teknik pengujian yang tersedia dan perbedaan tingkat sensitivitas teknik pengujian.¹⁴

Hasil sensitivitas (45,0%), spesitivitas (92,5%), PPV (60,0%) dan NPV (87%) dari penelitian kami hampir sama dengan hasil yang didapat pada penelitian Ariola dkk. perbedaan alat deteksi ctDNA yang digunakan dapat mempengaruhi sensitivitas dan spesitivitas yang dihasilkan mulai dari pra analitik seperti metode ekstraksi DNA dan analitik *realtime* PCR, NGS digital PCR. Perbedaan ini disebabkan karena setiap metode dan alat memiliki pendekatan berbeda dalam mendeteksi mutasi EGFR pada ctDNA dan terdapat beberapa metode yang hanya dapat mendeteksi mutasi yang telah diketahui serta tidak dapat mendeteksi mutasi yang langka.^{15,16}

KESIMPULAN

Nilai akurasi, sensitivitas, spesifisitas, PPV, dan NPV pemeriksaan ctDNA secara berturut-turut adalah 83,0%, 45,0%, 92,5%, 60,0%, dan 87,0%. Biopsi jaringan merupakan pilihan utama pada pasien kanker paru untuk mendeteksi mutasi EGFR. Penggunaan plasma ctDNA sebagai standar pemeriksaan mutasi EGFR masih memerlukan penelitian lanjut.

DAFTAR PUSTAKA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30
2. Kemenkes RI. Pedoman nasional pelayanan kanker 2014. Kemenkes RI [internet]. 2014 [diakses tanggal 12 Oktober 2017] Tersedia di: http://kanker.kemkes.go.id/guidelines_read.php?id=1&cancer=4;
3. Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, Larkin J, Endesfelder D, et al. Intratumor heterogeneity

- and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med.* 2012;366:883-92.
4. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J. Clin.* 2014;64:9–29.
 5. Syahrudin E, Wulandari L, Muktiati NS, Rima A, Soeroso N, et al. Uncommon EGFR mutations in cytological specimens of 1,874 newly diagnosed Indonesian lung cancer patient. *Lung cancer.* 2018;9:25-34.
 6. Diaz LA Jr, Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol.* 2014;32:579-86.
 7. Wang S, Han X, Hu X, Wang X, Zhao L, et al. Clinical significance of pretreatment plasma biomarkers in advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Chim Acta.* 2014;430:63-70.
 8. Huang Z, Wang Z, Bai H, Wu M, An T, et al. The detection of EGFR mutation status in plasma is reproducible and can dynamically predict the efficacy of EGFR-TKI. *Thorac Cancer.* 2012;3:334-40.
 9. Kustiyah OI. Mutasi EGFR pada pemeriksaan sitologi adenokarsinoma paru. *Berkala Kedokteran.* 2015;11:213-9.
 10. Sari L, Purwanto. Mutasi EGFR pada non-small cell lung cancer di Rumah Sakit Kanker “Dharmas”. *Indonesian Journal of Cancer.* 2016;10:131–6.
 11. Diaz LA Jr, Bardelli A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J Clin Oncol.* 2014;32:579-86.
 12. Reck M, Hagiwara K, Han B, Tjulandin S, Grohe C, et al. ctDNA determination of EGFR mutation status in European and Japanese patients with advanced NSCLC: The ASSESS study. *J Thorac Oncol.* 2016;11:1682-9.
 13. Zhang Z, Stiegler AL, Boggan TJ, Kobayashi S, Halmos B. EGFR-mutated lung cancer: a paradigm of molecular oncology. *Oncotarget.* 2010;1:497-514.
 14. Arriola E, Larion AP, Gomes RG, Tain PD, Constenla M, et al. Comparison of plasma ctDNA and tissue/cytology based techniques for the detection of EGFR mutation status in advanced NSCLC: Spanish data subset from ASSESS. *Clin Transl Oncol.* 2018;20:1261-7.
 15. Taddei GL, Botti G, Adamo V, Murer B. Recommendations for mutational analysis of EGFR in lung carcinoma. *Pathologica.* 2010;102:119–26.
 16. Elhidsi M, Andarini SL, Hudoyo A. Profil mutasi epidermal growth factor receptor pasien adenokarsinoma paru usia muda. *J Respir Indo.* 2016;36:244-8.