



Efek Samping Obat Gefitinib pada Pasien Kanker Paru dengan *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) Mutasi Positif

(Adverse effects of gefitinib in lung cancer patients with Epidermal Growth Receptor Factor (EGFR) mutation positive)

Ni Putu Parwatinghati¹, Fita Rahmawati*¹, & I Gede Ketut Sajinadiyasa²

¹Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Depok, Daerah Istimewa Yogyakarta, Indonesia

²RSUP Prof. Dr. I G.N.G. Ngoerah Denpasar, Bali, Indonesia

ABSTRACT: Detection of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) mutations in lung cancer patients will help in selecting targeted therapy, such as gefitinib. Studies regarding the safety profile evaluation from gefitinib in Indonesia are very limited. Hence, this study aims to determine hematological and non-hematological side effects of gefitinib in lung cancer patients with positive EGFR mutations. The study design was an observational cross sectional. Secondary data was taken from medical records from 2020 to 2022 on 44 patients. The probability of side effects was measured using the Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale, and the severity of side effects was assessed using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). The results showed that the most frequent hematological side effect was anemia grade 1 in 18 patients (40.91%). For non-hematological side effects, grade 2 rash predominated in 20 patients (45.46%), 14 patients (31.82%) experienced grade 1 in elevated serum transaminase, grade 1 diarrhea occurred in 5 patients (11.36%), and grade 2 nausea-vomiting experienced by 3 patients (6.82%). Total of 36 patients (81.82%) experienced side effects, with 19 events included in the possible category and 17 events included in the probable category. Side effects are mild, manageable, and not cumulative. There was no dose adjustment or discontinuation of the drug caused by drug side effects.

Keywords: lung cancer; Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR); gefitinib; side effects.

ABSTRAK: Deteksi mutasi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) pada pasien kanker paru akan membantu dalam pemilihan *targeted therapy* yaitu gefitinib. Studi mengenai evaluasi profil keamanan gefitinib di Indonesia sangat terbatas sehingga penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek samping obat hematologi dan non hematologi dari gefitinib pada pasien kanker paru dengan EGFR mutasi positif. Rancangan penelitian adalah observasional *cross sectional*. Data sekunder diambil melalui rekam medis tahun 2020 sampai 2022 pada 44 pasien. Probabilitas efek samping obat diukur dengan *Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale* dan tingkat keparahan efek samping obat dinilai menggunakan *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Hasil penelitian menunjukkan efek samping hematologi yang paling sering muncul adalah anemia *grade 1* pada 18 pasien (40.91%). Pada efek samping non hematologi, *rash grade 2* mendominasi pada 20 pasien (45.46%), 14 pasien (31.82%) mengalami peningkatan serum transaminase *grade 1*, diare *grade 1* terjadi pada 5 pasien (11.36%) dan mual muntah *grade 2* dialami oleh 3 pasien (6.82%). Total 36 pasien (81.82%) mengalami efek samping dengan 19 kejadian termasuk kategori *possible* dan 17 kejadian termasuk kategori *probable*. Efek samping yang muncul bersifat ringan, dapat ditangani dan tidak kumulatif. Tidak didapatkan penyesuaian dosis atau penghentian penggunaan obat yang disebabkan oleh efek samping obat.

Kata kunci: kanker paru; *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR); gefitinib; efek samping obat.

Pendahuluan

Kanker paru adalah semua penyakit keganasan di paru, mencakup keganasan yang berasal dari paru sendiri (primer) maupun keganasan dari luar paru (metastasis tumor di paru) [1]. Perkiraan American Cancer Society untuk kanker paru di Amerika Serikat pada tahun 2022 adalah sekitar 236.740 kasus baru dengan estimasi 130.180 kematian [2]. Insidensi kanker paru di Indonesia menempati ranking ketiga dengan jumlah kasus baru

sebanyak 34.783 kasus (8.8%). Mortalitas akibat kanker paru menempati posisi pertama dengan 30.843 kematian (13.2%) dan prediksi prevalensi kanker paru dalam 5 tahun mendatang adalah sebanyak 37.663 kasus [3].

Pemilihan terapi pada kasus kanker paru bersifat individual dan deteksi mutasi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) pada pasien kanker paru akan membantu dalam pemilihan obat dengan target kerja yang selektif atau *targeted therapy*

Article history

Received: 17 Mei 2023
Accepted: 04 juli 2023
Published: 24 Agust 2023

Access this article



*Corresponding Author: Fita Rahmawati

Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Depok, Kabupaten Sleman, Daerah Istimewa Yogyakarta, Indonesia 55281 | Email: rahmawati_f@ugm.ac.id

[4]. Gefitinib merupakan *targeted therapy* yang termasuk ke dalam EGFR-TKI, dimana beberapa penelitian telah melaporkan adanya frekuensi efek samping yang berbeda. Berdasarkan penelitian sebelumnya, efek samping non hematologi yang paling umum diamati selama penggunaan gefitinib antara lain erupsi akne, ruam dan mukositis dengan persentase masing-masing 20.6%, 26.5% dan 29.4%, dimana hal ini menunjukkan bahwa gefitinib memiliki efek samping pada kulit [5].

Beberapa penelitian yang dilakukan di Indonesia terkait efek samping obat gefitinib menunjukkan bahwa secara umum, efek samping hematologi yang muncul pasca terapi EGFR-TKI adalah anemia (45.2%) dan leukopenia (3.2%), dengan tidak ditemukan kejadian trombositopenia. Untuk efek samping non hematologi, insidensi mual derajat 1 pada pasien yang diterapi dengan gefitinib adalah sebesar 36.4%, sedangkan mual derajat 2 terjadi pada 36.4% pasien dengan gefitinib. Sementara untuk efek samping obat berupa gatal derajat 2, penggunaan gefitinib menghasilkan persentase sebesar 50%. Berdasarkan derajat efek samping yang muncul, diketahui bahwa insidensi efek samping non hematologi pada penggunaan gefitinib yang meliputi mual, muntah, diare, peningkatan SGOT/SGPT, ruam, gatal, jerawat, kulit kering, nyeri neuropati dan alopesia rata-rata mempunyai derajat efek samping 3 [6].

Kualitas hidup pasien sangat dipengaruhi oleh pengelolaan dari efek samping yang ditimbulkan selama terapi obat. Adanya efek samping akan berpengaruh pada keterlambatan dalam administrasi pengobatan, kepatuhan pasien dalam melakukan pengobatan, penghentian atau penyesuaian dosis obat, penurunan kualitas hidup pasien, tidak tercapainya efektivitas terapi, kegagalan pengobatan bahkan meningkatkan morbiditas dan mortalitas [7,8].

Dengan Adanya keberagaman hasil penelitian mengenai efek samping gefitinib serta keterbatasan studi yang membahas mengenai evaluasi profil keamanan gefitinib di Indonesia, maka penelitian ini dilakukan untuk mengetahui gambaran karakteristik sosiodemografis, karakteristik klinik dan profil keamanan dari terapi gefitinib dengan dosis penggunaan 250 mg tiap 24 jam pada pasien kanker paru dengan EGFR mutasi positif. Profil keamanan terapi ditinjau dari gambaran efek samping obat dan difokuskan pada angka kejadian efek samping hematologi yang meliputi anemia, leukopenia dan neutropenia serta efek samping non hematologi yang mencakup mual muntah, *rash*/ ruam, diare, peningkatan serum transaminase, alopecia dan *interstitial lung disease* (ILD).

Metode Penelitian

Rancangan Penelitian

Penelitian ini termasuk dalam penelitian observasional analitik, dimana identifikasi efek samping obat menggunakan rancangan *cross sectional* dengan pendekatan secara retrospektif. *Ethical clearance* diperoleh dari Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana dalam Surat Keterangan Pembebasan Etik bernomor 3144/UN14.2.2.VII.14/LT/2022.

Pengambilan data dilakukan berdasarkan penelusuran data sekunder yang diperoleh dari rekam medis. Wawancara kepada beberapa pasien dan atau keluarga pasien dilakukan untuk meninjau penggunaan obat dan melakukan eksplorasi terhadap manifestasi efek samping obat yang dialami.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi target sebagai subjek penelitian adalah semua pasien rawat jalan dengan diagnosis kanker paru yang telah ditegakkan berdasarkan hasil sitologi dan/ atau histopatologi di RSUP Prof. Dr. I G.N.G. Ngoerah Denpasar dalam periode waktu 3 (tiga) tahun yaitu Januari 2020 – Desember 2022. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *total sampling* dari rekam medis pasien dengan hasil EGFR mutasi positif dan menggunakan gefitinib 250 mg tiap 24 jam. Jumlah sampel penelitian adalah sebanyak 44 sampel.

Sampel yang termasuk dalam kriteria penelitian (kriteria inklusi) antara lain pasien berusia 36-60 tahun dengan diagnosis kanker paru stadium IIIB dan IV yang telah ditegakkan berdasarkan hasil sitologi dan/atau histopatologi serta telah melalui pemeriksaan mutasi gen EGFR dengan hasil EGFR mutasi positif dan mendapatkan terapi EGFR TKI yaitu gefitinib 250 mg tiap 24 jam. Batasan usia dalam kriteria inklusi ditetapkan berdasarkan pertimbangan tingkat insidensi kanker paru yang meningkat pada rentang usia 45-49 tahun, dengan penyesuaian usia dewasa akhir yang dimulai dari umur 36 tahun. Sementara usia diatas 60 tahun merupakan kelompok lanjut usia, yang umumnya sudah mengalami penurunan fungsi fisiologis tubuh sehingga dapat menyebabkan bias pada penentuan kemunculan efek samping obat. Sedangkan kriteria eksklusi yang ditetapkan antara lain pasien dengan penyakit penyerta lain yaitu *chronic kidney disease*, HIV dan gangguan fungsi hati serta pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap yaitu terkait dengan ketersediaan data sebelum dan sesudah intervensi terapi.

Penentuan Efek Samping

Penelitian ini membagi efek samping obat menjadi efek samping hematologi dan non hematologi. Efek samping hematologi meliputi anemia, neutropenia dan leukopenia. Efek samping non hematologi meliputi mual muntah, ruam/ *rash*, diare, peningkatan serum transaminase, alopecia dan *interstitial lung disease* (ILD). Penentuan efek samping dilakukan sesuai dengan informasi yang tertulis pada rekam medis (jenis dan tingkat keparahan / *grade* efek samping obat).

Penilaian hubungan kausalitas dilakukan dengan *Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale*. Untuk *grade* efek samping obat yang tidak tertulis pada rekam medis, maka dilakukan penentuan *grade* oleh peneliti menggunakan *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) sesuai [Tabel 1](#) dan [Tabel 2](#). Pengamatan terhadap efek samping dilakukan maksimal selama 1 (satu) tahun.

Jika dalam proses pengumpulan dan pengolahan data diketahui bahwa satu subjek penelitian mengalami efek samping obat yang sama lebih dari satu kali, maka angka kejadian efek samping akan dihitung satu kali sesuai dengan *grade* yang tertinggi. Sebaliknya, jika satu subjek penelitian mengalami efek samping obat yang berbeda maka data efek samping obat yang dicatat adalah tiap angka kejadian.

Analisis data

Analisis data dilakukan secara deskriptif menggambarkan karakteristik sosiodemografis, karakteristik klinik dan gambaran insidensi efek samping hematologi dan non hematologi pada pasien rawat jalan kanker paru dengan EGFR mutasi positif di RSUP Prof. Dr. I G.N.G. Ngoerah Denpasar.

Hasil dan Diskusi

Dari 44 pasien yang memenuhi kriteria inklusi

penelitian, diperoleh hasil karakteristik pasien rawat jalan kanker paru dengan EGFR mutasi positif yang menerima terapi gefitinib 250 mg tiap 24 jam seperti tercantum dalam [Tabel 3](#). Mayoritas pasien berjenis kelamin perempuan sebanyak 27 orang (61.36%) dan pasien laki-laki sebanyak 17 orang (38.64%).

Gambaran ini berbeda dengan data epidemiologi yang menunjukkan bahwa jumlah pasien kanker paru laki-laki lebih banyak dari pasien kanker paru perempuan. Tingginya kejadian kanker paru pada laki-laki dikaitkan dengan kebiasaan merokok yang lebih banyak ditemukan pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan [\[9\]](#). Angka kejadian kanker paru yang lebih tinggi pada perempuan dalam penelitian ini kemungkinan berkaitan dengan kondisi pasien perempuan yang merupakan perokok pasif dimana hal ini terjadi pada 19 pasien (63.33%) dari total 27 pasien perempuan.

Hal ini didukung oleh studi kohort prospektif yang melaporkan bahwa paparan asap rokok pada perokok pasif dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker paru sebesar 50-52% baik pada pria maupun wanita di 3 (tiga) kelompok perokok pasif yaitu perokok pasif pada masa kanak-kanak (*childhood*), pada masa dewasa (*adulthood*) dan pada kedua periode [\[10\]](#). Begitu pula dengan hasil penelitian di Cina yang menunjukkan hasil serupa, yaitu perokok pasif berkontribusi terhadap sekitar 16% kejadian kanker paru pada populasi pasien yang tidak pernah merokok. Proporsi keseluruhan kanker paru yang disebabkan oleh perokok pasif di Cina (16%) memberikan hasil yang hampir sebanding dengan yang diperkirakan di Inggris (14-15%) pada tahun 2010 [\[11\]](#).

Jika ditinjau berdasarkan karakteristik kelompok usia, kelompok usia pertengahan (*middle age*) dengan rentang usia 46-60 tahun memiliki tingkat insidensi tertinggi sejumlah 38 orang (86.36%), sedangkan kelompok usia dewasa akhir yaitu 36-45 tahun sebanyak 6 orang (13.64%). Median usia

Tabel 1. Tingkat keparahan (*grade*) dari efek samping hematologi (CTCAE, 2017)

Jenis ESO	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Anemia	Nilai hemoglobin <batas bawah normal (<i>lower limits of normal/ LLN</i>) – 10.0 g/dL	Nilai hemoglobin <10.0 – 8.0 g/dL	Nilai hemoglobin <8.0 g/dL, transfusi darah diindikasikan	Terdapat konsekuensi yang bersifat mengancam jiwa; memerlukan intervensi emergensi	Kematian
Leukopenia	Nilai WBC <batas bawah normal (<i>lower limits of normal/ LLN</i>) – 3000/mm ³ ; <LLN – 3.0 x 10 ⁹ /L	Nilai WBC <3000 – 2000/mm ³ ; <3.0 – 2.0 x 10 ⁹ /L	Nilai WBC <2000 – 1000/mm ³ ; <2.0 – 1.0 x 10 ⁹ /L	Nilai WBC <1000/mm ³ ; <1.0 x 10 ⁹ /L	-
Neutropenia	Nilai neutrofil <batas bawah normal (<i>lower limits of normal/ LLN</i>) – 1500/mm ³ ; <LLN – 1.5 x 10 ⁹ /L	Nilai neutrofil <1500- 1000/mm ³ ; <1.5 – 1.0 x 10 ⁹ /L	Nilai WBC <1000- 500/mm ³ ; <1.0 – 0.5 x 10 ⁹ /L	Nilai WBC <500/mm ³ ; <0.5x 10 ⁹ /L	-

pasien dalam penelitian ini adalah 54.5 tahun dengan rata-rata 52.68 tahun, usia termuda 37 tahun dan tertua 60 tahun.

Hasil ini sesuai dengan teori yang menyebutkan bahwa berdasarkan usia spesifik penderita, insidensi kanker paru mengalami peningkatan yang tajam pada rentang usia 45-49 tahun [12]. Hal ini kemungkinan disebabkan karena peningkatan usia akan seiring dengan intensitas pasien dalam mengalami paparan faktor risiko lain dimana kemampuan untuk memperbaiki sel akan semakin menurun.

Sementara itu, berdasarkan kebiasaan merokok diperoleh data berupa 30 pasien tidak merokok (68.18%) dan 14 pasien merokok (31.82%). Seperti diketahui secara luas, merokok adalah penyebab paling umum dari kanker

paru dimana perkiraan sekitar 90% kasus kanker paru dengan risiko tertinggi pada pria disebabkan oleh rokok [13]. Rokok menjadi faktor risiko penyebab kanker paru melalui 2 (dua) jalur yaitu asap rokok yang mengandung zat karsinogenik dan aliran asap rokok yang dihirup secara terus menerus akan menyebabkan gangguan pada mukosa dan epitel di saluran nafas [12].

Adanya angka kejadian yang tinggi pada pasien yang tidak merokok dalam penelitian ini kemungkinan berkaitan dengan kondisi pasien yang merupakan perokok pasif dengan sejumlah 19 pasien (63.33%) dari total 30 pasien yang tidak merokok. Adanya paparan atau inhalasi terus menerus dalam waktu yang lama dan secara berkepanjangan dari asap rokok merupakan faktor yang diidentifikasi sebagai faktor penyebab utama dari kanker

Tabel 2. Tingkat keparahan (*grade*) dari efek samping non hematologi

Jenis ESO	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Mual	Kehilangan nafsu makan tanpa perubahan kebiasaan makan	Asupan oral menurun tanpa penurunan berat badan yang signifikan, dehidrasi atau malnutrisi	AAsupan kalori atau cairan secara oral tidak adekuat; <i>tube feeding</i> , total parenteral nutrition (TPN) atau rawat inap diindikasikan	-	-
Muntah	Intervensi tidak diindikasikan	Hidrasi intravena rawat jalan; intervensi medis diindikasikan	<i>Tube feeding</i> , total parenteral nutrition (TPN) atau rawat inap diindikasikan	Konsekuensi yang bersifat mengancam jiwa	Kematian
<i>Rash pustular</i>	-	Terlokalisir; intervensi lokal diindikasikan (misalnya antibiotik topikal, antijamur, atau antivirus)	Antibiotik intravena, antijamur, atau intervensi antivirus diindikasikan; intervensi invasif diindikasikan	-	-
Diare	Peningkatan frekuensi BAB <4 per hari di atas <i>baseline</i>	Peningkatan frekuensi BAB 4-6 per hari di atas <i>baseline</i> yang berakibat pada keterbatasan <i>activity of daily living</i> (ADL)	Peningkatan frekuensi BAB ≥7 per hari di atas <i>baseline</i> ; terdapat indikasi rawat inap; membatasi ADL perawatan diri	Terdapat konsekuensi yang bersifat mengancam jiwa dan memerlukan intervensi emergensi	Kematian
Peningkatan alanine aminotransferase (ALT/SGPT) dan aspartat aminotransferase (AST/SGOT)	>batas atas normal (<i>upper limits of normal/ ULN</i>) – 3 kali ULN jika <i>baseline</i> normal; 1.5-3 kali <i>baseline</i> jika <i>baseline</i> tidak normal	>3-5 kali ULN jika <i>baseline</i> normal; >3-5 kali <i>baseline</i> jika <i>baseline</i> tidak normal	>5-20 kali ULN jika <i>baseline</i> normal; >5-20 kali <i>baseline</i> jika <i>baseline</i> tidak normal	>20 kali ULN jika <i>baseline</i> normal; >20 kali <i>baseline</i> jika <i>baseline</i> tidak normal	-
Alopecia	Kerontokan rambut <50% dari normal yang tidak terlihat dari jarak jauh tetapi hanya pada pemeriksaan dari dekat	Rambut rontok ≥50% dari normal yang terlihat jelas bagi orang lain; berhubungan dengan dampak psikososial	-	-	-

paru [13]. Lingkungan dengan paparan asap rokok dalam jangka panjang dapat menginduksi proliferasi yang tidak terkendali dan perubahan pada siklus sel yang akan memicu proses karsinogenesis dan berakhir dengan kemunculan kanker paru [14].

Berdasarkan karakteristik klinik pasien kanker paru (Tabel 4) yang ditinjau dari stadium penyakit, didapatkan pasien paling banyak terdiagnosis pada stadium IV yaitu sebanyak 43 pasien (97.73%) dan 1 pasien (2.27%) terdiagnosis pada stadium III dengan mutasi EGFR berupa mutasi exon 19 dan exon 21 masing-masing 22 pasien (50%). Pada penelitian ini, pasien yang menerima terapi gefitinib dengan durasi terapi 6-12 bulan sejumlah 24 orang (54.55%), diikuti pasien dengan durasi terapi >12 bulan sebanyak 11 orang (25%) dan pasien dengan durasi terapi <6 bulan sebanyak 9 orang (20.45%).

Jika diklasifikasikan berdasarkan stadium, maka terapi berupa obat EGFR-TKI dapat diberikan pada kasus adenokarsinoma dengan mutasi gen EGFR positif yang sensitif dengan EGFR-TKI pada stadium IIIB dan IV. Pada stadium IIIB, kondisi klinis dan tampilan umum pasien sangat menentukan modalitas terapi yang akan menjadi pilihan utama. Terapi radiasi tunggal dengan rejimen 4-6 siklus dapat diberikan, dimana obat EGFR-TKI dapat diberikan pada kasus adenokarsinoma dengan mutasi gen EGFR positif. Sementara itu, tujuan terapi untuk stadium IV adalah terapi paliatif, dimana dengan pendekatan untuk tatalaksana terapi bersifat multimodalitas dan pilihan terapi berupa terapi sistemik yaitu kemoterapi serta terapi target atau modalitas lain seperti radioterapi. Terapi target berupa

EGFR-TKI seperti gefitinib atau erlotinib dapat diberikan pada pasien *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) dengan stadium IV dengan mutasi EGFR positif [15].

Pada penelitian ini, diperoleh hasil bahwa efek samping hematologi yang paling banyak dialami pasien selama menerima terapi gefitinib adalah kejadian anemia pada 25 pasien. Jika dikelompokkan berdasarkan *grade*, maka terdapat 18 pasien (40.91%) mengalami anemia *grade* 1, diikuti dengan 6 pasien (13.64%) mengalami anemia *grade* 2 dan sebanyak 1 pasien (2.27%) mengalami anemia *grade* 3 seperti yang ditunjukkan pada Tabel 5.

Hasil penelitian ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang melaporkan bahwa gefitinib sebagai EGFR-TKI yang telah disetujui untuk pengobatan kanker paru dan pankreas, dikaitkan dengan insiden anemia sebesar 13% dimana hasil ini signifikan dan serupa dengan hasil yang diperoleh dari penggunaan agen EGFR-TKI lain yaitu erlotinib [16].

Pada pasien dengan kanker, beberapa faktor dapat berkontribusi pada perkembangan anemia, termasuk keganasan dari kanker, kemoterapi, penyakit penyerta yang mendasari dan kehilangan darah. Secara teoritis, penyebab anemia pada pasien kanker yang sedang menjalani pengobatan dengan agen biologis dapat dikelompokkan menjadi 3 (tiga) kategori utama yaitu kehilangan darah, penurunan/gangguan produksi eritrosit, dan peningkatan penghancuran atau penurunan kelangsungan hidup sel darah merah [16]. Pada penelitian ini, tidak ditemukan adanya kondisi pendarahan baik yang bersifat mayor atau minor.

Tabel 3. Karakteristik sosiodemografis pasien kanker paru

No	Karakteristik	Jumlah pasien (n = 44)	
		n	Persentase (%)
Jenis kelamin			
1	Perempuan	27	61.36
	Laki-laki	17	38.64
Usia			
2	36-45 (Dewasa akhir)	6	13.64
	46-60 (Usia pertengahan)	38	86.36
IMT			
3	Obesitas (>25 kg/m ²)	0	0
	Tidak obesitas	44	100
Merokok			
4	Ya	14	31.82
	Tidak		91,63
	Perokok pasif	30	89,15

Munculnya efek samping leukopenia selama proses kemoterapi dengan agen sitotoksik secara positif berhubungan dengan kelangsungan hidup pasien kanker, menunjukkan bahwa toksisitas hematologi yang disebabkan oleh obat merupakan salah satu indikator biologis dari aktivitas obat serta prediktor efisiensi pengobatan [17]. Manifestasi efek samping hematologi berupa leukopenia selama periode penelitian dialami sebanyak 1 pasien (2.27%) dengan *grade* 1. Gambaran ini selaras dengan penelitian terkait efek samping obat gefitinib sebelumnya yang menyebutkan bahwa secara umum efek samping hematologi berupa leukopenia *grade* 1 yang muncul pasca terapi EGFR-TKI memberikan persentase sebesar 3.2% [6].

Leukopenia ringan yang diinduksi kemoterapi (derajat 1-2) merupakan faktor prognostik independen untuk meningkatkan kelangsungan hidup pasien, sedangkan leukopenia berat menunjukkan risiko kematian yang lebih tinggi. Tingkat keparahan leukopenia juga dapat meningkatkan risiko infeksi serius, dimana hal ini merupakan faktor prognostik negatif pada pasien kanker paru [17].

Sementara itu, kejadian neutropenia terjadi pada total 4 pasien yang terbagi menjadi neutropenia *grade* 1 dialami oleh 3 pasien (6.82%) serta *grade* 3 sebanyak 1 pasien (2.27%). Neutropenia adalah efek samping yang jarang dari gefitinib dan jarang dilaporkan dalam banyak uji coba yang menggunakan monoterapi gefitinib sebagai pengobatan lini pertama. Dalam tiga uji coba fase III acak

menggunakan monoterapi gefitinib sebagai pengobatan lini pertama, insiden neutropenia berat (*grade* >3) adalah 0%, 0.9%, dan 3.7% [18].

Dibandingkan dengan monoterapi EGFR-TKI, kombinasi antara EGFR-TKI dan kemoterapi secara signifikan meningkatkan kejadian efek samping obat, termasuk efek samping neutropenia. Pada penelitian sebelumnya, penggunaan kombinasi EGFR-TKI dan kemoterapi dikaitkan dengan tingkat insidensi efek samping hematologi yang lebih tinggi dengan *grade* 3 atau 4 berupa 8 (delapan) kejadian neutropenia dan 4 (empat) kejadian trombositopenia dibandingkan dengan monoterapi EGFR-TKI yang tidak menghasilkan efek samping hematologi apa pun [19].

Efek samping non hematologi yang diamati pada penelitian ini antara lain mual muntah, *rash* / ruam, diare, peningkatan serum transaminase, alopecia dan *interstitial lung disease* (ILD) seperti tercantum dalam Tabel 6. Adapun efek samping non hematologi terbanyak yang dialami oleh pasien adalah efek samping pada kulit yaitu *rash*/ ruam dengan dominasi pasien mengalami *rash grade* 2 sebanyak 20 pasien (45.46%) dan *grade* 1 sebanyak 5 pasien (11.36%).

Hal ini sesuai dengan literatur yang menyebutkan bahwa toksisitas paling umum yang terkait dengan terapi EGFR TKI seperti gefitinib pada pasien NSCLC adalah reaksi dermatologis dengan manifestasi terutama berupa ruam akneiformis dan ruam papulopustular, yang diamati pada hampir semua pasien. *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) secara luas diekspresikan dalam jaringan kulit

Tabel 4. Karakteristik klinik pasien kanker paru

No	Karakteristik	Jumlah pasien (n = 44)	
		n	Persentase (%)
Stadium			
1	III	1	2.27
	IV	43	97.73
Tipe mutasi			
2	Exon 19	22	50
	Exon 21	22	50
Durasi terapi			
3	<6 bulan	9	20.45
	6-12 bulan	24	54.55
	>12 bulan	11	25
Penyakit penyerta			
4	Ya	15	34.09
	Tidak	29	65.91

normal, salah satunya adalah pada lapisan epidermis, dimana EGFR memainkan peran penting dalam perkembangan dan fisiologi epidermis normal. Epidermis terutama berkembang dari keratinosit, dengan proses diferensiasi dan migrasi ke permukaan kulit diatur oleh pensinyalan dari EGFR. Mekanisme kerja obat EGFR-TKI seperti gefitinib yang secara *reversible* menghambat aktivitas kinase dan mutasi dari EGFR menyebabkan dampak negatif bagi kulit seperti diferensiasi dini, menginduksi peradangan dan apoptosis, atrofi kulit serta fotosensitifitas [8].

Berdasarkan data dari 485 pasien yang terlibat sebagai sampel dalam penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ruam kulit terjadi pada 76% dari keseluruhan populasi pasien dengan tingkat keparahan ruam ringan sampai sedang [21]. Sedangkan pada penelitian US Phase II, toksisitas kulit dilaporkan terjadi pada 62% pasien yang menerima gefitinib dengan dosis 250 mg dengan 82% insiden efek samping berkembang selama siklus pengobatan pertama [22]. Insidensi efek samping berupa ruam tampaknya tergantung pada dosis obat yang diberikan, dimana tingkat insidensi dan keparahan dari efek samping ruam cenderung lebih tinggi dan lebih parah pada penggunaan dosis obat yang lebih tinggi [23]. Secara umum, ruam bermanifestasi dalam waktu 1-2 minggu setelah inisiasi terapi dan mencapai tingkat maksimum setelah 2-3 minggu. Efek samping bersifat *reversible* dan dapat teratasi dalam waktu 4 minggu [24].

Hasil penelitian juga memperlihatkan bahwa sebanyak 17 pasien mengalami efek samping obat berupa peningkatan serum transaminase yang terbagi menjadi *grade*

1 sampai 3 dengan jumlah pasien masing-masing sebanyak 14 pasien (31.82%), 2 pasien (4.55%) dan 1 pasien (2.27%). Penelitian terdahulu menunjukkan hal yang sama dimana peningkatan sementara dari serum aminotransferase dikaitkan dengan terapi gefitinib dan terjadi pada 9-13% pasien yang menerima terapi gefitinib dosis standar dan sebanyak 2-4% pasien harus menghentikan terapi karena peningkatan serum transaminase di atas 5 kali batas normal. Peningkatan serum transaminase umumnya muncul setelah 4-12 minggu pengobatan. Sebagian besar kasus gangguan fungsi hati memiliki gejala yang minimal, dimana hal ini dapat diatasi dalam waktu 1-2 bulan setelah penghentian obat. Dalam proses memulai kembali terapi, umumnya tidak selalu diikuti dengan kekambuhan yang cepat dari peningkatan serum transaminase dengan dosis yang lebih rendah lebih ditoleransi tanpa atau dengan peningkatan serum transaminase yang minimal. Oleh karena itu, pemantauan dari fungsi hati selama menjalani terapi dianjurkan untuk dilakukan secara berkala [25].

Efek samping diare dialami oleh sebanyak 9 pasien dengan diare *grade* 1 pada 5 pasien (11.36%), *grade* 2 pada 3 pasien (6.83%) dan *grade* 3 terjadi pada 1 pasien (2.27%). Dalam tahap uji coba internasional, diare terjadi pada 40% pasien pada penggunaan dosis gefitinib 250 mg, dengan 24% pasien menggunakan antidiare untuk penanggulangan diare dan sebanyak 84% pasien mengalami kesembuhan. Penelitian di Amerika Serikat melaporkan diare terjadi pada 57% pasien dan 76% insidensi diare diamati pada siklus pengobatan pertama. Dalam kebanyakan kasus, loperamide dapat mengontrol diare yang disebabkan oleh

Tabel 5. Efek samping obat hematologi pasien kanker paru

No	Efek samping obat hematologi	Jumlah pasien (n = 44)	
		n	Persentase (%)
Anemia			
1	Grade 0 / tidak mengalami ESO	19	43.18
	Grade 1	18	40.91
	Grade 2	6	13.64
	Grade 3	1	2.27
Leukopenia			
2	Grade 0 / tidak mengalami ESO	43	97.73
	Grade 1	1	2.27
Neutropenia			
3	Grade 0 / tidak mengalami ESO	40	90.91
	Grade 1	3	6.82
	Grade 2	-	-
	Grade 3	1	2.27

Tabel 6. Efek samping obat non hematologi pasien kanker paru

No	Efek samping obat hematologi	Jumlah pasien (n = 44)	
		n	Persentase (%)
Mual muntah			
1	Grade 0 / tidak mengalami ESO	39	88.64
	Grade 1	2	4.54
	Grade 2	3	6.82
Ruam / rash			
2	Grade 0 / tidak mengalami ESO	19	43.18
	Grade 1	5	11.36
	Grade 2	20	45.46
Diare			
3	Grade 0 / tidak mengalami ESO	35	79.54
	Grade 1	5	11.36
	Grade 2	3	6.83
	Grade 3	1	2.27
Peningkatan serum transaminase			
4	Grade 0 / tidak mengalami ESO	27	61.36
	Grade 1	14	31.82
	Grade 2	2	4.55
	Grade 3	1	2.27
5	Alopecia	-	-
6	Interstitial Lung Disease (ILD)	-	-

penggunaan gefitinib, dimana penghentian obat umumnya dilakukan jika diare tidak teratasi dengan pemberian loperamide [22].

Pada penelitian ini pasien juga mengalami efek samping berupa mual muntah yang terjadi pada total 5 pasien dengan *grade* 1 dan 2, masing-masing dialami oleh 2 pasien (4.54%) dan 3 pasien (6.82%). Efek samping berupa anoreksia, mual dan muntah adalah efek terkait dosis yang masing-masing telah dilaporkan terjadi pada <20% pasien yang menjalani terapi gefitinib dengan dosis 250 mg/hari. Pada Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer (IDEAL) 1, penggunaan gefitinib pada dosis 250 mg/hari menyebabkan kejadian anoreksia derajat 1-2 sebanyak 8.8% dan mual terjadi pada 12.7% pasien (1% *grade* 3) dan pada 23.5% (0.9% *grade* 3) dengan dosis penggunaan gefitinib 500 mg/hari [26].

Penggunaan agen EGFR TKI juga dikaitkan dengan peradangan kulit kepala yang parah dan kerontokan rambut (*scarring* atau *non-scarring alopecia*). Umumnya, 5-6% pasien mengalami alopecia 2-4 bulan setelah terapi dimulai, sedangkan hirsutisme (rambut keriting dan kaku,

hipertrikosis wajah, dan *trichomegaly*) dapat muncul dalam 1-2 bulan setelah terapi dimulai. Jika *trichomegaly* melibatkan bulu mata, iritasi mata dan konjungtivitis dapat terjadi [7]. Sementara itu, penyakit paru interstitial (*interstitial lung disease/ILD*) dilaporkan sebagai salah satu efek samping yang serius dan kritis dengan tingkat kematian sekitar 30-40%, dimana risiko terjadinya ILD lebih tinggi pada tahap awal terutama dalam 4 minggu setelah inisiasi terapi sehingga pemantauan harus dilakukan dengan hati-hati, setidaknya dalam waktu 4 minggu sejak terapi dimulai [27]. Pada penelitian ini, tidak ditemukan kejadian efek samping obat berupa alopecia dan *interstitial lung disease (ILD)*.

Semua efek samping yang muncul pada tiap pasien selanjutnya akan dilakukan pengukuran tingkat probabilitas dengan menggunakan *Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale*, dimana dari total 44 pasien diketahui bahwa 36 pasien (81.82%) mengalami efek samping obat baik efek samping hematologi maupun non hematologi. [Tabel 7](#) menunjukkan hasil pengukuran tingkat probabilitas untuk setiap sampel penelitian yang dikelompokkan menjadi *possible* (kemungkinan terjadi efek

Tabel 7. Tingkat probabilitas efek samping obat pada pasien kanker paru

No	Efek Samping	Pasien	Skor Naranjo	Probabilitas
1	Anemia, peningkatan serum transaminase, <i>rash</i> , diare	P1, P6	4	Possible
2	Peningkatan serum transaminase, <i>rash</i>	P2	4	Possible
3	Anemia, peningkatan serum transaminase, <i>rash</i>	P3, P41	6	Probable
4	Anemia, neutropenia, <i>rash</i>	P4	7	Probable
5	Anemia, neutropenia, peningkatan serum transaminase	P5	6	Probable
6	Anemia, peningkatan serum transaminase, <i>rash</i> , diare	P9	7	Probable
7	Mual muntah, diare	P10	4	Possible
8	<i>Rash</i>	P11	6	Probable
9	<i>Rash</i>	P12, P14	4	Possible
10	Peningkatan serum transaminase	P15	4	Possible
11	Anemia, <i>rash</i>	P16	7	Probable
12	Peningkatan serum transaminase	P17	6	Probable
13	Anemia, peningkatan serum transaminase	P18, P35	6	Probable
14	Leukopenia, neutropenia	P20	4	Possible
15	Mual muntah, <i>rash</i>	P22	7	Probable
16	Mual muntah	P23	6	Probable
17	Anemia	P25, P33	4	Possible
18	Anemia, <i>rash</i> , diare	P27, P31	6	Probable
19	<i>Rash</i> , diare	P28, P30	4	Possible
20	Anemia, peningkatan serum transaminase, <i>rash</i>	P29, P37, P43	4	Possible
21	Anemia, mual muntah, <i>rash</i>	P34	4	Possible
22	Anemia, neutropenia, <i>rash</i>	P36	6	Probable
23	Anemia, <i>rash</i>	P38	4	Possible
24	Anemia, <i>rash</i>	P39, P40	6	Probable
25	Anemia, peningkatan serum transaminase, mual muntah, <i>rash</i> , diare	P42	4	Possible
26	Anemia, peningkatan serum transaminase, diare	P44	4	Possible

samping obat) dan *probable* (kemungkinan besar terjadi efek samping obat) dengan hasil akhir berupa 19 kejadian termasuk dalam kategori *possible* dan 17 kejadian dalam kategori *probable*.

Hasil ini selaras dengan penelitian terkait analisis keamanan dari penggunaan gefitinib dan erlotinib yang memberikan hasil dari keseluruhan 71 pasien yang diterapi dengan EGFR-TKI (34 gefitinib, 37 erlotinib) mengalami efek samping dengan *grade* yang bervariasi dari 1 (satu) hingga 3 (tiga). Semua efek samping dikonfirmasi sebagai *probable* (skor 5-8) dengan persentase sebesar 95.7% dan *definite* (skor >9) sebesar 4.3% menggunakan *Naranjo Adverse Drug Reaction Probability Scale* [5].

Dalam pelaksanaan penelitian, terdapat beberapa keterbatasan yang tidak dapat dihindari, dimana hal ini dapat berpengaruh pada hasil penelitian. Adapun keterbatasan tersebut berhubungan dengan proses pengambilan data yang hanya dilakukan pada salah satu fasilitas pelayanan kesehatan dengan jumlah sampel yang terbatas sehingga hasil penelitian tidak dapat digeneralisasi dalam *setting* yang berbeda. Oleh karena itu, untuk ke depannya diperlukan pengumpulan data lebih lanjut yang diambil dari fasilitas pelayanan kesehatan lain di Indonesia untuk mengetahui insidensi efek samping obat pada pasien kanker paru secara lebih mendalam.

Kesimpulan

Efek samping hematologi yang paling umum muncul pada pasien kanker paru dengan mutasi EGFR positif yang diterapi dengan gefitinib 250 mg tiap 24 jam adalah anemia *grade 1* (40.91%) dan efek samping non hematologi berupa *rash/ ruam grade 2* (45.46%) dengan dugaan munculnya efek samping obat adalah sebesar 81.82% yang terbagi dalam kategori *possible* (19 pasien) dan *probable* (17 pasien). Efek samping yang terjadi pada penggunaan dosis harian gefitinib yang direkomendasikan yaitu 250 mg umumnya bersifat ringan, dapat ditangani, tidak kumulatif dan reversibel dengan penghentian obat. Dalam penelitian ini, tidak didapatkan penyesuaian dosis obat atau penghentian dari penggunaan obat gefitinib yang diakibatkan oleh efek samping obat baik efek samping hematologi maupun efek samping non hematologi.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terimakasih disampaikan kepada Kementerian Kesehatan Republik Indonesia yang telah mendanai penelitian ini melalui Bantuan Biaya Pendidikan Tugas Belajar Tahun 2021, RSUP Prof. Dr. I G.N.G. Ngoerah Denpasar yang telah mengizinkan dan memfasilitasi proses penelitian ini serta semua pihak yang telah berkontribusi sehingga penulisan artikel ini dapat berjalan dengan baik.

Referensi

1. PDPI. Kanker Paru. Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indones. 2013;19. Available from: <http://klikpdpi.com/konsensus/konsensus-kankerparu/kankerparu.pdf>
2. Lukeman JM. What Is Lung Cancer? Perspect Lung Cancer. 2015;30–40. <https://doi.org/10.1159/000400400>
3. WHO. International Agency for Research on Cancer. 2021;858:2020–1.
4. Dewi A, Thabrany H, Satria A, Gemala Chairunnisa Puteri, Fattah RA, Novitasari D. Kanker Paling Mematikan Di Indonesia : Apa Saja Yang Telah Kita Atasi. Pkjs-Ui. 2021;1–29. Available from: https://pkjsui.org/wp-content/uploads/2021/05/PKJS-UI_Dialog-Pemangku-Kepentingan-Kanker-Paru.pdf
5. Thomas P, Vincent B, George C, Joshua JM, Pavithran K, Vijayan & M. A Comparative Study on Erlotinib & Gefitinib Therapy in Non-Small Cell Lung Carcinoma Patients. Indian J Med Res. 2019;150:67–72. <https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR>
6. Jamaluddin M. Efikasi Dan Toksisiti Erlotinib/Gefitinib Sebagai Terapi Lini Kedua Pada Pasien Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil. 2015;1–95.
7. Aw DCW, Tan EH, Chin TM, Lim HL, Lee HY, Soo RA. Management of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-related cutaneous and gastrointestinal toxicities. Asia Pac J Clin Oncol. 2018;14(1):23–31. <https://doi.org/10.1111/ajco.12687>
8. Kozuki T. Skin problems and EGFR-tyrosine kinase inhibitor. Jpn J Clin Oncol. 2016;46(4):291–8. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyv207>

9. Umara AF, Wulandari ISM, Supriadi E, Rukmi DK, Silalahi LE, Malisa N, et al. Keperawatan Medikal Bedah Sistem Respirasi. Yayasan Kita Menulis; 2021.
10. Sun YQ, Chen Y, Langhammer A, Skorpen F, Wu C, Mai XM. Passive smoking in relation to lung cancer incidence and histologic types in Norwegian adults: The HUNT study. Eur Respir J. 2017;50(4):7–10. <https://doi.org/10.1183/13993003.00824-2017>
11. Du Y, Cui X, Sidorenkov G, Groen HJM, Vliegenthart R, Heuvelmans MA, et al. Lung cancer occurrence attributable to passive smoking among never smokers in China: A systematic review and meta-analysis. Transl Lung Cancer Res. 2020;9(2):204–17. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2020.02.11>
12. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Buku Pedoman Pengendalian Faktor Risiko Kanker Paru Tahun 2018.pdf. 2018.
13. Siddiqui IA, Sanna V, Ahmad N, Sechi M, Mukhtar H. Resveratrol nanof ormulation for cancer prevention and therapy. Ann N Y Acad Sci. 2015;1348(1):20–31. <https://doi.org/10.1111/nvas.12811>
14. Buana I, Harahap DA. Asbestos, Radon dan Polusi Udara sebagai Faktor Resiko Kanker Paru pada Perempuan Bukan Perokok. 2022;8(1).
15. Menkes RI. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Paru. 2017;
16. Barni S, Cabiddu M, Guarneri P, Lonati V, Petrelli F. The Risk for Anemia with Targeted Therapies for Solid Tumors. Oncologist. 2012;17(5):715–24. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0024>
17. Liu H bing, Wu Y, Lv T feng, Yao Y wen, Xiao Y ying, Yuan D mei, et al. Skin Rash could Predict the Response to EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor and the Prognosis for Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2013;8(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055128>
18. Araya T, Kasahara K, Demura Y, Matsuoka H, Nishitsuji M, Nishi K. Successful treatment with erlotinib of severe neutropenia induced by gefitinib in a patient with advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2013;80(3):344–6. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.02.014>
19. Tu C, Chen C, Hsia T, Liao W, Chen W, Hsu W. P1.03-053 Taiwan Real Word Efficacy of 1st Line EGFR TKIs Treatment in EGFR Mutation Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2017;12(11):S1971. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2017.09.858>
20. Li J, Zhao M, He P, Hidalgo M, Baker SD. Differential metabolism of gefitinib and erlotinib by human cytochrome P450 enzymes. Clin Cancer Res. 2007;13(12):3731–7. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0088>
21. Frances A. Shepherd, M.D., José Rodrigues Pereira, M.D., Tudor Ciuleanu, M.D., Eng Huat Tan, M.D., Vera Hirsh, M.D., Sumitra Thongprasert MD. Erlotinib in Previously Treated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2005;365:687–96.
22. Shah NT, Kris MG, Pao W, Tyson LB, Pizzo BM, Heinemann MH, et al. Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. J Clin Oncol. 2005;23(1):165–74. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.057>
23. Ricciardi S, Tomao S, de Marinis F. Efficacy and safety of erlotinib in the treatment of metastatic non-small-cell lung cancer. Lung Cancer Targets Ther. 2011;2:1–9. <https://doi.org/10.2147/LCTT.S10167>
24. Holcman M, Sibilia M. Mechanisms underlying skin disorders induced by EGFR inhibitors. Mol Cell Oncol. 2015;2(4):1–10. <https://doi.org/10.1080/23723556.2015.1004969>
25. Bethesda. Gefitinib. 2018;(Md):1–10.
26. Cersosimo RJ. Gefitinib: An adverse effects profile. Expert Opin Drug Saf. 2006;5(3):469–79. <https://doi.org/10.1517/14740338.5.3.469>
27. Araki T, Yashima H, Shimizu K, Aomori T, Hashita T, Kaira K, et al. Review of the treatment of non-small cell lung cancer with gefitinib. Clin Med Insights Oncol. 2012;6:407–21. <https://doi.org/10.4137/CMO.S7340>



Copyright © 2023 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)