



INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 2/2021

RADIOGRAFI THORAKS PADA COVID-19

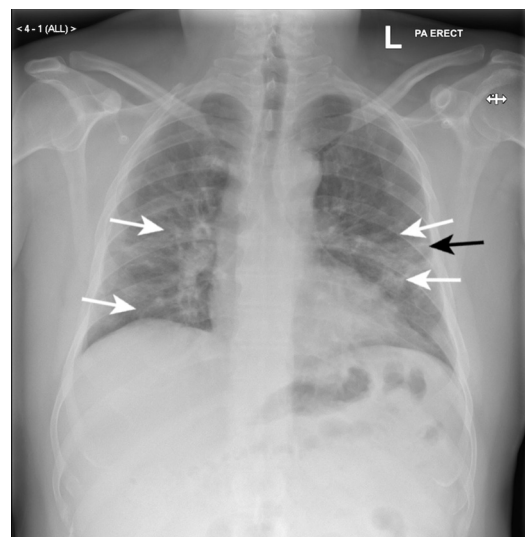
PENDAHULUAN

Penyakit coronavirus 2019 (COVID-19) akan tetap menjadi diagnosis banding yang penting di masa mendatang pada siapa pun yang datang ke rumah sakit dengan penyakit seperti flu, limfopenia pada hitung darah lengkap, dan/atau perubahan indra penciuman normal (anosmia) atau rasa. COVID-19 dapat mengakibatkan komplikasi pernapasan, baik pada saat terinfeksi maupun saat manifestasinya muncul dan bertahan dalam jangka waktu menengah atau panjang. Kebanyakan orang yang terinfeksi SARS-CoV-2 tidak menunjukkan terjadinya pneumonia, namun demikian pada sebagian kasus infeksi sedang dan berat terjadi komplikasi pernapasan terutama pneumonia. Radiografi thoraks dapat dijadikan sebagai alat bantu diagnosis pada pasien yang sakit parah dengan gejala pernapasan saat mereka datang ke rumah sakit untuk membantu mengidentifikasi pasien dengan pneumonia COVID-19 (1).

PNEUMONIA COVID-19

Tidak ada definisi pasti tentang pneumonia COVID-19, dalam hal ini istilah tersebut digunakan ketika menggambarkan kondisi pasien dengan gambaran klinis infeksi COVID-19

yang memiliki bukti klinis atau radiologis pneumonia, atau gangguan pernapasan akut. Seperti pneumonia lainnya, pneumonia COVID-19 menyebabkan kepadatan paru-paru meningkat. Hal ini dapat terlihat dengan munculnya tanda keputihan di paru-paru pada radiografi yang tergantung pada tingkat keparahan pneumonia. Munculnya tanda-tanda pneumonia pada COVID-19 yaitu ketika marka paru-paru sebagian tertutup oleh warna putih yang meningkat, terjadi *ground glass opacity*, sering kali tidak begitu jelas, sehingga



Gambar 1. Radiografi Thoraks posterior-anterior pasien A, seorang pria berusia 50-an dengan pneumonia covid-19. Ciri-ciri termasuk *Ground glass opacity* di zona tengah dan bawah paru-paru, yang sebagian besar merupakan perifer (panah putih). Opasitas linier dapat dilihat di pinggiran zona tengah kiri (panah hitam)(1).

perlu dikonfirmasi oleh ahli radiologis. Terjadinya *ground glass opacity* ditandai dengan perubahan pada perifer, kasar, garis putih horizontal, pita, atau retikuler (Gambar 1), dan ketika tanda-tanda ini menghilang karena didominasi warna putih, kondisi ini disebut konsolidasi yang biasa terjadi pada penderita COVID-19 yang parah (1).

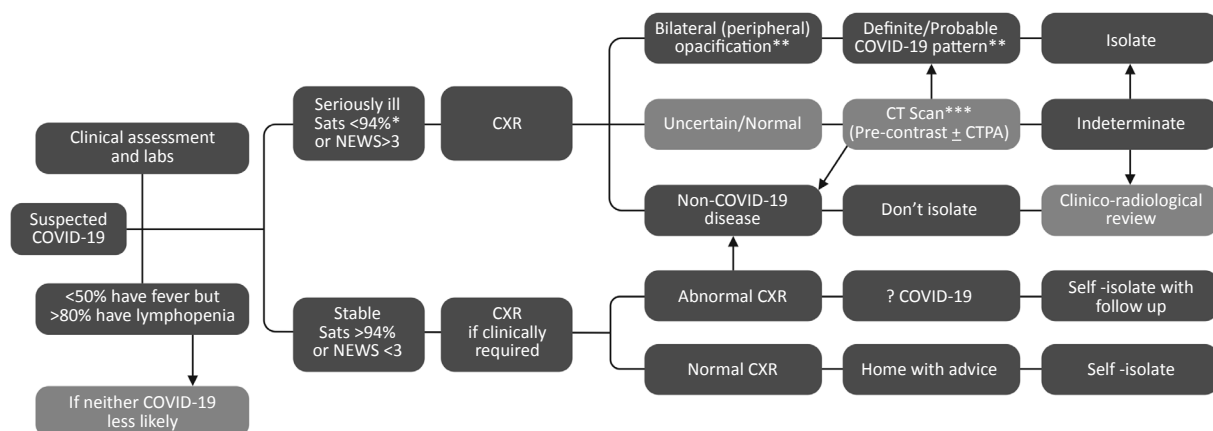
RADIOGRAFI THORAKS PADA PNEUMONIA COVID-19

Pneumonia dapat diidentifikasi menggunakan modalitas radiografi thoraks atau dikenal juga dengan rontgen thoraks. Rontgen thoraks mungkin saja normal pada hingga 63% orang dengan pneumonia COVID-19, terutama pada tahap awal. Kemudian akan muncul perubahan termasuk *ground glass opacity* (68,5%), opasitas linier horizontal kasar, dan konsolidasi. Hal ini lebih cenderung terjadi pada perifer dan di zona bawah, tetapi seluruh paru-paru dapat terlibat. Tampilan *ground glass opacity* pada umumnya muncul pada tahap awal dan mungkin mendahului munculnya konsolidasi paru (2).

Tanda-tanda yang menunjukkan kemungkinan komorbiditas pada radiografi thoraks mungkin akan lebih sulit diamati pada pneumonia COVID-19. Munculnya nodul, pneumotoraks, atau efusi pleura (1-3%) mungkin insidental, disebabkan oleh COVID-19 atau oleh komorbiditas penyerta COVID-19. Infeksi SARS-CoV-2 pada pasien dengan lesi paru-paru nodular, pneumotoraks, dan efusi pleura telah dilaporkan pada pasien dengan COVID-19 di Cina dan Korea, namun, bukti dalam laporan ini tidak kuat, sehingga sulit untuk memastikan apakah temuan insidental, tanda adanya patologi ganda, atau manifestasi COVID-19 yang tidak biasa (1).

Dalam aplikasinya, radiografi thoraks sebaiknya tidak hanya mengandalkan temuan pencitraan saja, akan tetapi harus dikaitkan dengan temuan klinis untuk menentukan penilaian klinis secara keseluruhan, karena tidak ada gambaran tunggal pada radiografi thoraks yang dapat mendiagnosis pneumonia COVID-19. Radiografi thoraks awal mungkin normal tetapi pasien kemudian dapat berkembang menunjukkan tanda klinis atau radiologis yang merujuk kepada pneumonia COVID-19 (1).

British Society of Thoracic Imaging (BSTI) menyarankan bahwa semua pasien yang sakit parah (saturasi oksigen <94%) dilakukan rontgen thoraks, namun kriteria saturasi oksigen bukan menjadi kriteria eksklusif jika “diperlukan secara klinis” untuk melakukan rontgen thoraks (Gambar 2). Dalam hal ini menurut panduan dari Fleischner Society, kebutuhan untuk melakukan rontgen thoraks didasarkan pada kondisi yang didefinisikan sebagai hipoksemia, dispnea sedang hingga berat, dan pada kondisi tertentu yang merupakan kombinasi demam >37,8°C, sesak napas (terutama saat istirahat), batuk terus-menerus, mengi baru, laju pernapasan >20 napas/menit, detak jantung >100 denyut/menit, kebingungan baru, hemoptisis, munculnya sianosis dan saturasi oksigen <92%, dengan tetap memperhatikan diagnosis banding yang sesuai. Sejalan dengan panduan *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), semua pasien dengan gejala pernapasan yang disebabkan oleh dugaan infeksi COVID-19 diharuskan menjalani pemeriksaan radiografi thoraks sebagai bagian dari penilaian awal terhadap pasien dengan pemilihan radiografi thoraks dengan lebih mengutamakan posterior-anterior (PA) akan menghasilkan pencitraan yang lebih baik dibandingkan sebaliknya anterior-posterior (AP), namun hal ini juga tetap menyesuaikan kebutuhan pasien (3,4).



Gambar 2. Algoritma pengambilan keputusan manajemen radiologis pasien dengan dugaan COVID-19. Diadaptasi dari BSTI (5).

* 94% kecuali COPD yang diketahui, di mana kasus <90%

** Kasus yang *unsuspected* dapat ditemukan secara kebetulan melalui radiografi thoraks/computed tomography pada tahap ini, hal ini harus ditinjau dalam konteks kecurigaan klinis sebagai kemungkinan COVID-19

*** *Computed tomography* klasik dan *indeterminate* dapat dinilai dalam pelaporan oleh ahli radiologi sebagai temuan keparahan “ringan” atau “sedang/berat”

RADIOGRAFI THORAKS PASCA COVID-19

COVID-19 dapat mengakibatkan komplikasi pernapasan jangka panjang dengan tingkat keparahan dan durasi yang berbeda-beda pada setiap pasien. Pemulihan akan membutuhkan respons imun bawaan dan dapatkan yang kuat serta regenerasi epitel. Perubahan seluler yang terjadi seiring penuaan seperti ketidakstabilan genom, disfungsi mitokondria, dan modifikasi epigenetik dapat mengurangi kemampuan sel untuk merespons secara efektif terhadap infeksi virus, memicu jalur yang mendorong perbaikan dan fibrosis yang tidak diatur (5).

Pasien lanjut usia dan dengan komorbid termasuk kelompok sangat berisiko karena respons kekebalan yang menurun sehingga kemampuan untuk memperbaiki epitel yang rusak juga berkurang. Selain itu pembersihan mukosiliar pada kelompok risiko tinggi juga menurun, dan ini memungkinkan virus untuk menyebar ke unit pertukaran gas paru-paru dengan lebih mudah dan menyebabkan kerusakan permanen yang dapat menimbulkan gejala yang persisten meskipun pasien sudah dinyatakan sembuh dari COVID-19 (5).

Panduan yang baru-baru ini diterbitkan oleh *National Health Service* (NHS) menjabarkan kemungkinan kebutuhan perawatan setelah pasien yang pulih dari COVID-19 dan mengidentifikasi masalah pernapasan yang berpotensi terjadi termasuk batuk kronis, penyakit paru fibrotik, bronkiektasis, dan penyakit pembuluh darah paru. Panduan yang diterbitkan oleh *British Thoracic Society* merekomendasikan radiografi thoraks 3 bulan setelah keluar dari rumah sakit untuk semua pasien yang dirawat di rumah sakit dengan COVID-19, baik yang memiliki riwayat penyakit sedang atau berat, dengan gejala yang menetap atau dengan kelainan radiologis, dan pada kasus yang memerlukan tinjauan klinis dan penyelidikan lebih lanjut (6).

PENUTUP

Radiografi thoraks menjadi alat bantu diagnostik pneumonia COVID-19 yang mudah ditemukan pada fasilitas kesehatan di rumah sakit maupun di komunitas (klinik). Hasil radiografi thoraks normal tidak menyingkirkan pneumonia COVID-19 karena sensitivitasnya yang rendah pada awal infeksi, oleh karena itu serial radiografi thoraks direkomendasikan pada pasien dengan kriteria klinis pneumonia. Tidak ada gambaran tunggal pneumonia COVID-19 pada foto thoraks yang spesifik untuk diagnostik, tetapi kombinasi perubahan multifokal paru-paru perifer berupa *ground glass opacity* dan/atau konsolidasi yang paling sering bilateral, dapat ditemukan pada pneumonia COVID-19. Pada pasien COVID-19 dapat mengakibatkan terjadinya kondisi efek

jangka panjang pneumonia, dan oleh karena hal tersebut panduan *British Thoracic Society* merekomendasikan untuk melakukan radiografi thoraks setelah 12 minggu pasien keluar dari rumah sakit untuk mengidentifikasi kemungkinan efek jangka panjang tersebut.

Ardian Susanto

Rujukan:

1. Cleverley J, Piper J, Jones M. The role of chest radiography in confirming covid-19 pneumonia. *BMJ*. 2020;;m2426.
2. Jacobi A, Chung M, Bernheim A, Eber C. Portable chest X-ray in coronavirus disease-19(COVID-19): A pictorial review. *Clin Imaging*. 2020;64:35-42.
3. British Society of Thoracic Imaging. https://www.bsti.org.uk/media/resources/files/NHSE_BSTI_APPROVED_Radiology_on_CoVid19_v6_modified1_-_Read-Only.pdf2020
4. Fraser E. Long term respiratory complications of covid-19. *BMJ*. 2020;370:m3001.
5. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raoof S, et al. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a multinational consensus statement from the Fleischner Society. *Chest*. 2020;158(1):106-116.
6. British Thoracic Society. Guidance on respiratory follow up of patients with a clinico-radiological diagnosis of covid-19 pneumonia. 2020. www.brit-thoracic.org.uk

APLIKASI ANALISIS PROFIL GENOMIK PADA BIDANG KESEHATAN OLAHRAGA

PENDAHULUAN

Kemampuan berolahraga atau performa saat berolahraga dinilai sebagai kapasitas fisiologis yang meliputi daya tahan, kekuatan, kecepatan ataupun fleksibilitas. Selain itu, performa dalam berolahraga juga berkaitan dengan bagaimana proses pemulihan serta kondisi yang berkaitan dengan kelelahan. Dalam proses mencapai performa yang baik, ternyata setiap individu cenderung memberikan hasil yang berbeda-beda, dimana dalam suatu latihan dengan intervensi yang sama, dua orang individu dapat memberikan hasil yang berbeda. Perbedaan yang tampak meliputi bagaimana kinerja tubuh, dan risiko terjadinya gangguan yang terkait dengan performa tubuh dalam berolahraga. Pengetahuan untuk memahami perbedaan tersebut, telah tersedia dengan kemajuan teknologi sekuensing DNA yang

mampu menganalisis DNA dalam jumlah yang besar di dalam genom manusia. Dalam bidang kesehatan olahraga, analisis genomik dengan sekuensing dikaitkan dengan bagaimana kinerja dalam melakukan olahraga yang terkait dengan salah satunya daya tahan dan kekuatan tubuh. Lebih mendalam, analisis ini mampu untuk digunakan sebagai penanda dan identifikasi kemampuan untuk mendapatkan rekomendasi dan intervensi yang tepat bagi atlet atau pelaku olahraga (1,2,3).

PENGARUH GEN TERHADAP OLAHRAGA

Dalam mencapai keberhasilan atau performa yang baik dalam berolahraga, selain pola latihan, peralatan yang memadai, dan motivasi; faktor genetik merupakan salah satu faktor yang memberikan pengaruh besar. Faktor genetika memiliki pengaruh besar terhadap komponen kinerja dalam berolahraga seperti kekuatan, tenaga, daya tahan, ukuran dan komposisi serat otot, fleksibilitas, koordinasi neuromuskuler, dan fenotipe lainnya. Sekitar 66% variasi kondisi atau status berolahraga dipengaruhi oleh faktor genetik, sehingga pendekatan melalui varian genetik yang berkontribusi terhadap predisposisi keberhasilan dalam jenis olahraga tertentu menjadi disiplin ilmu baru yang mengarahkan kepada keberhasilan yang optimal, dan memberikan dampak yang tidak hanya pada individualisasi program latihan agar lebih efisien dan lebih aman, tetapi juga pada pemulihan yang lebih baik (4,5).

Pengembangan pendekatan berbasis varian genetik atau genomik dalam bidang olahraga telah dimulai pada awal tahun 2000-an, setelah penemuan penanda genetik pertama yang terkait dengan kinerja atletik yaitu pada variasi genetik di gen variasi gen ACE, ACTN3 dan AMPD1. Perbedaan variasi genetik tersebut memberikan pengaruh yang dapat meningkatkan kinerja, sehingga dengan mengetahui variabilitas antar-individu melalui variasi genetik dapat melihat karakteristik kinerja fisik yang menjadi respons terhadap ketahanan atau latihan kekuatan yang akan dilakukan (4).

APLIKASI ANALISA PROFIL GENOMIK UNTUK KESEHATAN OLAHRAGA

Identifikasi variasi genetik berkaitan dengan fenotipe dalam olahraga, dimana aplikasinya dapat dikombinasi dengan program pelatihan yang efektif dan kebiasaan gaya hidup yang menguntungkan untuk keberhasilan kinerja dalam olahraga dan manfaat kesehatan. Beberapa aplikasi yang dapat diterapkan dari analisa profil genomik dalam bidang olahraga adalah sebagai pemeriksaan prediktif (*predictive genetic performance tests*) yang memberikan peluang baru untuk mendapatkan wawasan pengembangan atlet dalam berbagai olahraga atau aktivitas fisik (4).

A. Aplikasi untuk program pembentukan otot

Otot berperan dalam metabolisme protein seluruh tubuh yang penting untuk fungsi kekebalan dan pemulihan dari trauma atau penyakit. Otot juga membantu tubuh untuk mengatur glukosa dan menyediakan sumber energi bagi jaringan tubuh untuk melakukan tugas sehari-hari dan aktivitas olahraga. Latihan ketahanan adalah latihan yang dapat meningkatkan ukuran otot dan kekuatan otot dengan cara membuat otot berkontraksi untuk melawan tahanan luar. Namun, faktor biologis (seperti genetik dan jenis kelamin), nutrisi dan variabel pelatihan berkontribusi terhadap variabilitas respons otot manusia. Adanya variasi genetik pada masing-masing individu memberikan hasil respons yang berbeda mengenai kecepatan pembentukan untuk mendapatkan ukuran otot setelah melakukan latihan ketahanan dalam waktu yang sama (6). Salah satu gen yang berhubungan dengan pembentukan otot yaitu gen Leptin reseptor (LEPR), yang berkaitan dengan aktivitas fisik, pengaturan asupan energi dan peningkatan pengeluaran energi. Variasi pada gen LEPR 668 A>G (rs1137101) menunjukkan individu yang membawa alel G LEPR akan memperoleh volume otot lengan yang lebih besar dari individu dengan genotipe AA sebagai respons terhadap latihan ketahanan (7).

B. Aplikasi mengetahui risiko cedera

Salah satu cedera yang umum terjadi dalam berolahraga yaitu cedera ligamen pada lutut. Ligamen merupakan pita keras dari jaringan fibrosa yang menghubungkan dua tulang menjadi satu dalam persendian. Jaringan ini bertanggung jawab untuk menstabilkan dan menopang persendian seperti tali yang terpasang dengan kuat. *Anterior Cruciate Ligament* (ACL) adalah salah satu ligamen utama untuk penstabil lutut. Cedera ACL ini sering terjadi pada individu dengan olahraga yang melibatkan berhenti tiba-tiba atau perubahan arah, melompat dan mendarat, seperti bola basket atau sepak bola. Cedera ACL akan membuat lutut membengkak, tidak stabil dan menjadi terlalu nyeri untuk menahan beban. Genetik berkontribusi dengan risiko terjadinya cedera ACL ini, seperti gen COL5A1, FBN-2, dan ACAN terlibat dalam pengembangan jaringan lunak yang terkait dengan risiko ACL yang lebih tinggi. Gen COL5A1 mengkodekan rantai pro- $\alpha 1$ dari kolagen tipe V, komponen pembatas laju dari rakitan trimer kolagen tipe V. Polimorfisme umum dalam COL5A1 dapat memodulasi risiko berbagai cedera jaringan lunak muskuloskeletal seperti *Achilles Tendinopathy* dan ruptur pada ACL (8). Selanjutnya variasi gen FBN-2 terlibat dalam memberikan kekuatan dan fleksibilitas ke berbagai jaringan lunak, dimana FBN-2 mengatur fibrilin yang merupakan glikoprotein besar dalam matriks ekstraseluler tendon dan ligamen. Adanya variasi genetik FBN-2 rs331079 genotipe GG dapat meningkatkan risiko ACL karena terjadi penurunan dari kadar fibrilin yang menurunkan kekuatan dan fleksibilitas tendon dan ligamen. Selain itu variasi genetik pada gen ACAN rs1516797-G terlibat dengan peningkatan risiko

cedera ACL, karena mempengaruhi pembentukan protein *aggrecan* yang terlibat dalam perkembangan jaringan dan fleksibilitas tulang rawan (8,9).

C. Aplikasi mengetahui kemampuan pemulihan paska olahraga

Selama melakukan olahraga atau latihan, glukosa dipecah menjadi energi untuk pergerakan otot, selanjutnya selama pemecahan tersebut secara anaerobik, produk akhir glikolisis yaitu asam piruvat diubah menjadi asam laktat. Penumpukan laktat di dalam otot terkait dengan kelelahan otot dan memengaruhi penurunan kinerja olahraga. Namun secara normal ada mekanisme untuk menghilangkan laktat tersebut dari dalam sel otot, mekanisme ini dipengaruhi oleh salah satunya faktor genetik. Variasi genetik pada beberapa gen dapat meningkatkan pembuangan asam laktat yang memungkinkan pemulihan otot paska latihan lebih cepat. Salah satu contohnya variasi gen transporter monokarboksilat 1 (MCT1) yang ditemukan dalam serat otot rangka oksidatif dan otot jantung. Transporter ini penting untuk mengangkut laktat dari aliran darah ke otot untuk oksidasi, namun pengaruhnya berbeda tergantung pada polimorfisme dalam gen MCT1 (rs1049434). Varian ini menyebabkan perubahan kodon 490 dari asam glutamat menjadi asam aspartat (Glu490Asp) yang mempengaruhi pengangkutan laktat dan performa olahraga. Transpor laktat yang lebih tinggi akan meningkatkan kemungkinan penggunaan metabolit ini sebagai substrat yang dapat meningkatkan pengeluaran proton dari otot, sehingga mencegah terjadinya kelelahan. Selama pemulihan aktif, individu pembawa genotipe TT, menunjukkan laju transpor laktat lebih lambat dibandingkan dengan genotipe lain yang mengarah pada akumulasi laktat dalam darah, sehingga individu dengan genotipe TT ini memiliki kecenderungan untuk pemulihan otot paska latihan lebih cepat (10).

PENUTUP

Aplikasi analisis profil genomik pada bidang kesehatan olahraga mampu memberikan manfaat yang holistik dalam manajemen pengelolaan yang dikombinasi dengan program pelatihan yang efektif dan kebiasaan gaya hidup yang menguntungkan untuk keberhasilan kinerja dalam olahraga dan memberikan manfaat kesehatan optimal, dimana dengan adanya diferensiasi kelompok individu sesuai dengan genetiknya dapat membantu untuk menentukan perbaikan kesehatannya dengan mulai dari program latihan yang personal sampai menentukan pemulihan yang lebih baik terkait dengan penanganan trauma dan perawatan medis (4,5).

Siska Darmayanti

Rujukan:

1. Tanisawa K, Wang G, Seto J, Verdouka I, Twycross-Lewis R, Karanikolou A, et al. Sport and exercise genomics: the FIMS 2019 consensus statement update. *Br J Sports Med.* 2020;54(16):969-75.
2. Naureen Z, Perrone M, Paolacci S, Maltese PE, Dhuli K, Kurti D, et al. Genetic test for the personalization of sport training. *Acta Bio Medica Atenei Parm.* 2020;91(13-S):e2020012.
3. Kellmann M, Bertollo M, Bosquet L, Brink M, Coutts AJ, Duffield R, et al. Recovery and Performance in Sport: Consensus Statement. *Int J Sports Physiol and Perform.* 2018;13(2):240-45.
4. Ahmetov I, Fedotovskaya O. Sports genomics: Current state of knowledge and future directions. *Cell Mol Exerc Physiol.* 2012;1(1).
5. Leońska-Duniec A, Ahmetov I, Zmijewski P. Genetic variants influencing effectiveness of exercise training programmes in obesity-an overview of human studies. *Biol Sport.* 2016;33(3):207-14.
6. Dubé M, Zetler R, Barhdadi A, Brown A, Mongrain I, Normand V, et.al. CKM and LILRB5 Are Associated With Serum Levels of Creatine Kinase. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014;7(6):880-86.
7. Walsh S, Haddad C, Kostek M, Angelopoulos T, Clarkson PM, Gordon PM, et al. Leptin and leptin receptor genetic variants associate with habitual physical activity and the arm body composition response to resistance training. *Gene.* 2012;510(1):66-70.
8. Yang G, Rothrauff B, Tuan R. Tendon and ligament regeneration and repair: Clinical relevance and developmental paradigm. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2013;99(3):203-22.
9. Kaynak M, Nijman F, van Meurs J, Reijman M, Meuffels D. Genetic Variants and Anterior Cruciate Ligament Rupture: A Systematic Review. *Sports Med.* 2017;47(8):1637-50.
10. Wan J, Qin Z, Wang P, Sun Y, Liu X. Muscle fatigue: general understanding and treatment. *Exp Mol Med.* 2017;49(10):e384.

Pengenalan Pemeriksaan Mutasi PIK3CA pada Kanker Payudara

Pendahuluan

Pilihan pengobatan berbasis molekuler untuk tumor padat awalnya dipelopori oleh pengobatan kanker payudara. Selain informasi patologis klasik, seperti ukuran tumor, jumlah kelenjar getah bening yang terlibat, ada atau tidaknya metastasis, dan derajat histologis; pemilihan pengobatan kanker payudara saat ini memerlukan informasi tentang ekspresi ER, PR, dan HER2. Ekspresi ER dan/atau PR tidak hanya berperan dalam faktor prognostik yang baik, namun juga dalam faktor prediktif untuk mendapatkan keuntungan dari terapi endokrin. Ekspresi

HER2 merupakan faktor prognostik yang dapat memprediksi manfaat dari obat yang menargetkan HER2. Klasifikasi sub tipe kanker payudara dilakukan dengan kombinasi pola ekspresi imunohistokimia protein ER, PR, HER2, dan Ki67, karena metode ini memberikan kesesuaian tinggi dengan sub tipe intrinsik. Oleh karena itu dapat dikatakan bahwa pilihan pengobatan berbasis molekuler telah mengalami perkembangan di abad ke-21, dan pasien kanker payudara membutuhkan penanda molekuler yang lebih canggih yang mampu memberikan pengobatan yang lebih individual dan efektif. Beberapa penanda baru telah diteliti untuk menginformasikan manfaat yang diberikan oleh terapi endokrin adjuvan (1,2).

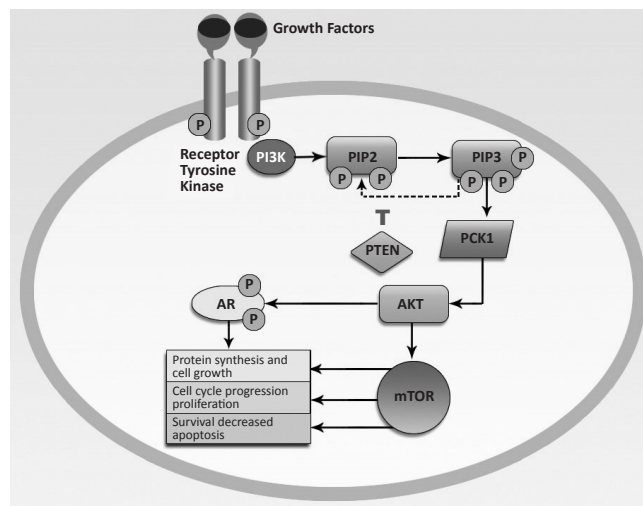
Jalur *phosphatidylinositol 3-kinases* (PI3K) adalah salah satu jalur pensinyalan yang paling khas yang berkaitan dengan sifat onkogenik dalam berbagai keganasan. Secara khusus, tumorigenesis kanker payudara diyakini bergantung pada jalur PI3K. Hal ini didasarkan pada fakta bahwa sebagian besar kasus penyakit ini memiliki setidaknya satu mekanisme molekuler yang berpotensi meningkatkan jalur tersebut. Mekanisme peningkatan PI3K ini termasuk mutasi gen PI3K, lebih khusus lagi mutasi gen PIK3CA. Pertama kali ditemukan pada tahun 2004 di berbagai tumor padat, termasuk kanker payudara, mutasi ini berpotensi menjadi biomarker yang berguna secara klinis, karena terletak pada jalur pensinyalan penting, ditemukan pada frekuensi tinggi, dan mudah dilihat ekspresinya (1).

PI3K dan PIK3CA

PI3K diaktifkan oleh reseptor faktor pertumbuhan tirosin kinase, dan setelah diaktifkan, ia memfosforilasi molekul pensinyalan lainnya, dengan cara yang spesifik pada substrat, menghasilkan konduksi aliran sinyal kimia ke arah hilir. Secara khusus, PI3K yang diaktifkan menghasilkan *second messenger*, *phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate* (PIP3), dengan memfosforilasi *phosphatidylinositol 4,5 biphosphate* (PIP2). Aktivasi PI3K dan produksi PIP3 selanjutnya memediasi berbagai jalur hilir yang terlibat dalam beberapa fungsi seluler termasuk jalur perkembangan dan perkembangan tumor. Kelas IA PI3K merupakan heterodimer, dengan subunit katalitik (p110a) dan subunit regulator (p85a). Kelas 1A PI3K ini memiliki peran penting dalam mengontrol berbagai proses seluler seperti pertumbuhan dan proliferasi sel, metabolisme, dan migrasi melalui jalur PI3K/ AKT/ mTOR (Gambar 1) (3,4).

Gen *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase* katalitik subunit alpha (PIK3CA) mengkodekan α -isoform subunit katalitik (p110a) kelas IA PI3K. PIK3CA terletak pada kromosom 3q26.3 dengan panjang 34 kb. PIK3CA memiliki 20 ekson yang terdiri dari 1068 asam amino. Penyisipan, penghapusan, dan mutasi somatik *missense* gen ini telah dilaporkan pada banyak jenis kanker manusia, seperti kanker usus besar, payudara, otak, hati, perut,

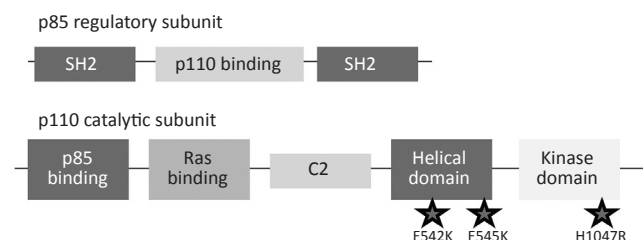
dan paru-paru. Mutasi PIK3CA dapat menyebabkan hiperaktivasi PI3K α , komponen hulu utama dari jalur PI3K (3,4,5).



Gambar 1. Jalur persinyalan PI3K (3).

MUTASI PIK3CA PADA KANKER PAYUDARA

PIK3CA adalah salah satu onkogen yang paling sering ditemukan bermutasi pada kanker payudara. PIK3CA paling sering bermutasi di ekson 9 dan 20, sesuai dengan domain heliks (E542K dan E545G) dan domain kinase (H1047R) dari subunit katalitik p110a. Sebanyak 87,5% dari semua mutasi di PIK3CA terjadi pada domain ini (Gambar 2) (6).



Gambar 2. Mutasi pada PIK3CA subunit katalitik p110 ekson 9 dan 20 (7).

Lebih dari 80% kanker payudara memiliki hormon reseptor yang positif (HR+) dan lebih dari 70% kanker payudara memiliki HR+ dan reseptor faktor pertumbuhan epidermal manusia 2 yang negatif (HER2 -). Ternyata sekitar 40% pasien dengan HR+ dan HER2- ini memiliki mutasi aktif pada gen PIK3CA. Mutasi PIK3CA juga sering ditemukan pada tumor luminal dengan estrogen reseptor (ER)-positif, terutama pada luminal A (49 vs 32% pada luminal B). Terapi endokrin, dengan atau tanpa penggunaan *inhibitor cyclin-dependent kinase 4 dan 6* (CDK4/6), adalah pengobatan standar untuk pasien dengan kanker payudara stadium lanjut. Namun, resistensi terhadap terapi berbasis endokrin tetap menjadi tantangan (6,8,9).

Saat ini tersedia pengobatan terbaru pada pasien kanker payudara dengan HR+ dan HER2-, dan memiliki mutasi aktif PIK3CA, yaitu Alpelisib. Alpelisib adalah inhibitor PI3K spesifik- α yang tersedia secara oral, berukuran molekul kecil, yang secara selektif menghambat p110 α sekitar 50 kali lebih kuat dari isoform lainnya. Kanker yang mempunyai mutasi PIK3CA telah terbukti sensitif terhadap Alpelisib. Alpelisib, inhibitor spesifik PI3K α telah menunjukkan aktivitas anti-tumor (9).

Penelitian Andre, dkk. (2019) membuktikan bahwa pengobatan alpelisib-fulvestrant terbukti memperpanjang kelangsungan hidup di antara pasien dengan kanker payudara stadium lanjut dengan HR+ dan HER2- yang mempunyai mutasi PIK3CA, yang telah menerima terapi endokrin sebelumnya (9). Sejalan dengan hal tersebut, penelitian Wang, dkk. (2020) membuktikan bahwa mutasi PIK3CA sangat terkait dengan hasil respons dan kelangsungan hidup yang lebih baik dari inhibitor PI3K pada kanker payudara dengan HR+. Peran prediktif dan prognostik mutasi PIK3CA akan memudahkan diagnosis dan prognosis kanker payudara dengan HR+ (8).

PEMERIKSAAN PIK3CA PADA REKOMENDASI NCCN

Subtipe kanker payudara berbeda-beda dalam hal biologi, pengobatan, dan hasil dari pengobatan, sehingga sangat penting untuk mengetahui mutasi PIK3CA pada pasien kanker payudara. Pemeriksaan PIK3CA telah direkomendasikan pada rekomendasi *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) versi 3 tahun 2021. Pemeriksaan PIK3CA direkomendasikan pada pasien kanker payudara stadium lanjut dengan HR+ dan HER2- untuk mendapatkan pengobatan Alpelisib dan fulvestrant. Pada pasien dengan mutasi PIK3CA, pengobatan ini menghasilkan perbedaan 7,4 bulan dalam perpanjangan kelangsungan hidup dan bebas dari perkembangan penyakit. Pasien dengan tumor yang tidak bermutasi tidak mendapatkan manfaat dari pengobatan ini. Kemudian disebutkan juga bahwa pemeriksaan PIK3CA dengan sampel DNA tumor yang bersirkulasi maupun sampel jaringan hasilnya sama dan dapat digunakan untuk mengidentifikasi mutasi (10,11).

PENUTUP

Mutasi gen PIK3CA secara klinis sangat penting diketahui pada keganasan tumor padat, terutama pada kanker payudara. Mutasi ini menyebabkan hiperaktivasi aktivitas kinase pada jalur PI3K, yang mengakibatkan proliferasi sel yang abnormal. Oleh karena itu, jalur ini dapat digunakan

sebagai salah satu target terapi. Dengan mengetahui adanya mutasi PIK3CA ini maka dapat berimplikasi pada efektivitas pengobatan dan prognosis pasien kanker payudara.

Rina Triana

Rujukan:

1. Mukohara T. PI3K mutations in breast cancer: prognostic and therapeutic implications. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2015;7:111-23.
2. Stearns V, Park BH. PIK3CA Mutations in Hormone Receptor-Positive Breast Cancers: PIKING Biomarkers to Inform Adjuvant Endocrine Therapy Decisions. *JAMA Oncol*. 2018;4(10):1330-32.
3. Alqahtani A, Ayes HSK, Halawani H. PIK3CA Gene Mutations in Solid Malignancies: Association with Clinicopathological Parameters and Prognosis. *Cancers (Basel)*. 2019;12(1):93.
4. Mosele F, Stefanovska B, Lusque A, Tran Dien A, Garberis I, Droin N, et al. Outcome and molecular landscape of patients with PIK3CA-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2020;31(3):377-86.
5. Croessmann S, Sheehan JH, Lee KM, Sliwoski G, He J, Nagy R, et al. PIK3CA C2 Domain Deletions Hyperactivate Phosphoinositide 3-kinase (PI3K), Generate Oncogene Dependence, and Are Exquisitely Sensitive to PI3K α Inhibitors. *Clin Cancer Res*. 2018;24(6):1426-35.
6. Al-Sukhun S, Lataifeh I, Al-Sukhun R. Defining the Prognostic and Predictive Role of PIK3CA Mutations: Sifting Through the Conflicting Data. *Curr Breast Cancer Rep*. 2016; 8: 73-9.
7. Dumont AG, Dumont SN, Trent JC. The favorable impact of PIK3CA mutations on survival: an analysis of 2587 patients with breast cancer. *Chin J Cancer*. 2012;31(7):327-34.
8. Wang M, Li J, Huang J, Luo M. The Predictive Role of PIK3CA Mutation Status on PI3K Inhibitors in HR+ Breast Cancer Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2020;2020:1598037.
9. André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929-1940.
10. NCCN - Clinical Practice Guidelines in Oncology, Breast Cancer Version 3.2021 | NCCN [Internet]. www.nccn.org. 2021 [cited 10 September 2020]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
11. Telli ML, Gradishar WJ, Ward JH. NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(5.5): 552-55.

INFORMASI LABORATORIUM

ISSN 0854-7165 | No. 2/2021

Redaksi Kehormatan

Drs. Andi Wijaya, Ph.D.

Prof. Dr. dr. FX Budhianto Suhadi

Ketua Dewan Redaksi/Penanggung Jawab

Rina Triana, M.Farm., Apt.

Anggota Dewan Redaksi

Dr. Trilis Yulianti, M.Kes.

Elva Aprilia Nasution, S.Farm.

Siska Darmayanti, S.Si, M.Farm.

Gianni Yosephine, S.Si, M.Farm.

Ardian Susanto, M.Farm.

Matthew Justyn, S.Si.

Alamat Redaksi

PT. Prodia Widyahusada

Jl. Kramat Raya 150, Jakarta 10430

Telepon: (021) 3144182 (Hunting)

Fax: (021) 3926675

e-mail: produk@prodia.co.id

website: www.prodia.co.id



Certificate Number : JKT 0403247
Certified to QMS