

**Angka Tahan Hidup Pasien Adenokarsinoma Paru yang Mendapat Terapi
Target *Epidermal Growth Factor Receptor* – *Tyrosin Kinase Inhibitor* di Poli**

Paru RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Chaerani Bahar

185070100111030

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

2020

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

Angka Tahan Hidup Pasien Kanker Paru Sel Adenokarsinoma yang Mendapat Terapi Target *Epidermal Growth Factor Receptor – Tyrosin Kinase Inhibitor* Gefitinib di Poli Paru RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Oleh :

Chaerani Bahar

NIM. 185070100111030

Telah diuji pada

Hari : Jumat

Tanggal : 15 Oktober 2021

Dan dinyatakan lulus oleh :

Penguji I



dr. Herwinda Brahmanti, Sp. KK(K), M.Sc

NIP. 2011018010072001

Pembimbing I/Penguji II

Pembimbing II/Penguji III



dr. Ungky Agus Setyawan, Sp. P(K)

NIP. 2016097908191001



dr. Rezki Tantular, Sp. P(K)

NIP. 198502202019031007

Mengetahui,

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter



dr. Triwahju Astuti, M.Kes., Sp.P(K)

NIP/NIK. 196310221996012001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Chaerani Bahar

NIM : 185070100111030

Program Studi : Sarjana Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini adalah hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil plagiat, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 15 Oktober 2021

Yang membuat pernyataan,



Chaerani Bahar
NIM. 185070100111030

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT. Yang telah melimpahkan rahmat, taufik, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul “Angka Tahan Hidup Pasien Kanker Adenokarsinoma Paru yang Mendapat Terapi Target Epidermal Growth Factor Receptor – Tyrosin Kinase Inhibitor di Poli Paru RSUD Dr. Saiful Anwar Malang” sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Sarjana (S1) Jurusan Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

Selama penulisan Tugas Akhir ini, penulis banyak menerima bantuan dan dukungan sehingga dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. **dr. Ungky Agus Setyawan, Sp. P(K)** sebagai pembimbing pertama yang telah meluangkan waktu memberikan arahan dan bantuan dalam mengunggah data tumor, pembuatan proposal, pelaksanaan penelitian hingga penulisan hasil penelitian. Beliau dengan kesabarannya memberikan semangat, dorongan, dan meluangkan waktu untuk memberikan saran sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian ini.
2. **dr. Rezki Tantular, Sp. P(K)** sebagai pembimbing kedua yang telah meluangkan waktu memberikan bimbingan dan konsultasi selama penelitian. Disela-sela waktunya yang padat beliau memberikan pengarahan dan semangat sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini.
3. **dr. Herwinda Brahmanti, Sp. KK(K), M. Sc** sebagai Ketua Tim Penguji Ujian Tugas Akhir yang telah memberikan masukan untuk menyempurnakan naskah Tugas Akhir.
4. **Dr. dr. Wisnu Barlianto, M.Si.Med., Sp. (K)**, dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

ABSTRAK

Bahar, Chaerani. 2021. *Angka Tahan Hidup Pasien Kanker Adenokarsinoma Paru yang Mendapat Terapi Target Epidermal Growth Factor Receptor – Tyrosin Kinase Inhibitor di Poli Paru RSUD Dr. Saiful Anwar Malang*. Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Ungky Agus Setyawan, Sp. P(K) (2) dr. Rezki Tantular, Sp. P(K).

Kanker paru menempati peringkat pertama dalam jumlah kasus yaitu 2,094 juta kasus diseluruh dunia dan kematian akibat kanker tertinggi di dunia sebesar 1,8 juta kematian. Sekarang ini terapi kanker paru sudah sangat berkembang dari kemoterapi sampai terapi target terutama EGFR-TKI. Penelitian ini bertujuan untuk menilai angka tahan hidup pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mendapat terapi EGFR-TKI Gefitinib di Poli Paru RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* dengan menggunakan rekam medis pasien antara tahun 2017 sampai 2020. Data tersebut diolah dan dianalisis dengan uji chi-square. Jumlah sampel sebanyak 117 pasien terdiri dari 63 pasien mendapat terapi gefitinib, 36 pasien mendapat terapi afatinib, dan 18 pasien mendapat terapi erlotinib. Tidak didapatkan perbedaan signifikan antara variabel seperti usia, jenis kelamin, riwayat merokok, stadium, dan mutasi exon dengan kesintasan 1 tahun. Gefitinib memiliki rata-rata masa tahan hidup lebih tinggi dibandingkan afatinib dan erlotinib. Namun, pada ATH 1 tahun didapatkan tertinggi oleh afatinib. MTTTH ketiga regimen tersebut hampir sama yaitu sekitar 300 hari. Data statistik menunjukkan tidak didapatkan hubungan antara masa tahan hidup dengan regimen terapi yang diberikan ($p=0,187$). Efek samping yang paling sering terjadi pada gefitinib adalah ruam kulit. Adapun penelitian ini sebaiknya dapat dilaksanakan dengan sampel yang lebih besar untuk meminimalkan bias.

Kata kunci: Adenokarsinoma paru, EGFR-TKI, Gefitinib, *survival rate*

ABSTRACT

Bahar, Chaerani. 2021. Survival Rate of Lung Adnocarcinoma Patients receiving Epidermal Growth Factor Receptor Targeted Therapy – Tyrosine Kinase Inhibitor Gefitinib at Dr. Saiful Anwar Malang Hospital Malang. Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University, Supervisors: (1) dr. Ungky Agus Setyawan, Sp. P(K), (2) dr. Rezki Tantular, Sp. P(K).

Lung cancer ranks first in the number of cases, namely 2.094 million cases worldwide and the highest death from cancer in the world at 1.8 million deaths. Currently, lung cancer therapy has developed from chemotherapy to targeted therapy, especially EGFR-TKI. This study aims to assess the survival rate of adenocarcinoma lung cancer patients receiving EGFR-TKI Gefitinib therapy at the Dr. Saiful Anwar Hospital. This study is a cross-sectional study using the tumor status of patients between 2017 and 2020. The data were processed and analyzed using the chi-square test. The number of samples was 117 patients consisting of 63 patients receiving gefitinib therapy, 36 patients receiving afatinib therapy, and 18 patients receiving erlotinib therapy. There were no significant differences between variables such as age, sex, smoking history, stage, and exon mutations with 1-year survival. Gefitinib has a higher average survival time than afatinib and erlotinib. However, at 1-year survival was found to be the highest by afatinib. The median survival time of the three regimens was almost the same, which was about 300 days. Statistical data showed that there was no relationship between survival and the treatment regimen given ($p=0.187$). The most common side effect of gefitinib is skin rash. This research should be carried out with a larger sample to minimize bias

Key words: Adenocarcinoma of the lung, EGFR-TKI, Gefitinib, survival rate

DAFTAR ISI

JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR SINGKATAN.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Akademis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Kanker Paru Sel Adenokarsinoma	5
2.1.1 Pembagian Kanker Paru	5
2.1.2 Demografi Kanker Paru Sel Adenokarsinoma	6
2.1.3 Karakteristik Kanker Paru Sel Adenokarsinoma	6
2.2 Etiologi Kanker Paru Sel Adenokarsinoma.....	8
2.2.1 Modalitas Terapi Kanker Paru.....	8
2.2.2 Modalitas <i>Targeted Therapy</i>	11
2.2.3 Alur Terapi dan Dosis <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>	14
2.2.4 Efek Samping Obat	16
2.3 Keberhasilan Terapi <i>Tyrosin Kinase Inhibitor</i>	16
BAB 3 KERANGKA KONSEP dan HIPOTESIS PENELITIAN	20
3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	20
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep.....	21

BAB 4 METODE PENELITIAN

224.1 Rancangan Penelitian22

4.2 Populasi dan Sampel Penelitian.....22

4.2.1 Populasi Penelitian.....22

4.2.2 Sampel Penelitian22

4.2.3 Kriteria Inklusi22

4.2.4 Kriteria Eksklusi23

4.2.5 Besar Sampel23

4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian23

4.4 Variabel Penelitian23

4.5 Definisi Operasional.....24

4.6 Instrumen Penelitian25

4.7 Prosedur Penelitian.....25

4.8 Alur Penelitian.....26

4.9 Jadwal Kegiatan27

4.10 Analisis Data.....27

BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA29

5.1 Hasil Penelitian29

5.2 Analisis Data.....34

5.2.1 Hubungan tingkat kelangsungan hidup terhadap umur, jenis kelamin, riwayat merokok, stage, dan mutase EGFR34

5.2.2 Hasil Analisis Survival rate dengan kurva Kaplan-meier pada pasien dengan regimen terapi gefitinib35

5.2.3 perbandingan survival rate regimen terapi gefitinib, afatinib, dan erlotinib36

BAB 6 PEMBAHASAN38

6.1 Karakteristik Pasien38

6.2 Angka Tahan Hidup dan faktor yang mempengaruhi39

6.3 Efek Samping Target Terapi43

6.4 Implikasi Terhadap Bidang Kedokteran.....43

6.5 Keterbatasan Penelitian.....43

BAB 7 PENUTUP.....44

7.1 Kesimpulan.....44

7.2 Saran44

DAFTAR PUSTAKA.....45

DAFTAR SINGKATAN

- KPKBSK : Kanker Paru jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil
- KPKSK : Kanker Paru jenis
- TKI : Tyrosine Kinase Inhibitor
- EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
- VEGFR : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
- ALK : Anaplastic Lymphoma Kinase
- BCR-ABL : Breakpoint Cluster Region-Abelson Protooncogene
- ATP : Adenosine Triphosphate
- TNM : Tumor, Nodes, Metastases
- BCL-2 : B-Cell Lymphoma/Leukimia-2
- p53, p16 : Protein 53, Protein 16
- RB : Retinoblastoma Protein
- HER2 : Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
- PDGFR : Platelet Derived Growth Factor Receptor
- DNA : Deoxyribo Nucleic Acid
- 3D-CRT : Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy
- SABR : Stereotactic Ablative Radiotherapy
- CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Antigen 4
- ROS : Reactive Oxygen Species
- BRAF : B-Rapidly Accelerated
- RET : Rearranged during Transfection
- MET : Mesenchymal Epithelial Transition Factor
- NTRK : Neutrophic Tyrosine Receptor Kinase
- MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase
- JAKSTAT : Janus Kinase and Signal Transducer and Activator of Transcription

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Jalur Molekular dan Potensial Target di KPKBSK.....12

Gambar 2.2 Mutasi EGFR pada KPKBSK.....13

Gambar 2.3 *Progression Free-Survival* dan *Overall Survival* Afatinib, Gefitinib, dan Osimertinib dengan Kurva Kaplan Meier17

Gambar 2.4 *Randomized Control Trial* mengevaluasi EGFR TKI18

Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian20

Gambar 4.8 Bagan Alur Penelitian27

Gambar 5.1 Grafik Distribusi pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mendapat terapi EGFR-TKI tahun 2017-202031

Gambar 5.2 Kurva Kaplan-Meier pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mendapat terapi EGFR TKI Gefitinib periode Januari 2017 – Desember 2020.....36

Gambar 5.3 Kurva Kaplan-Meier Perbandingan Survival Rate Regimen Terapi EGFR-TKI Gefitinib, Afatinib, dan Erlotinib periode Januari 2017 – Desember 2020 di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang37

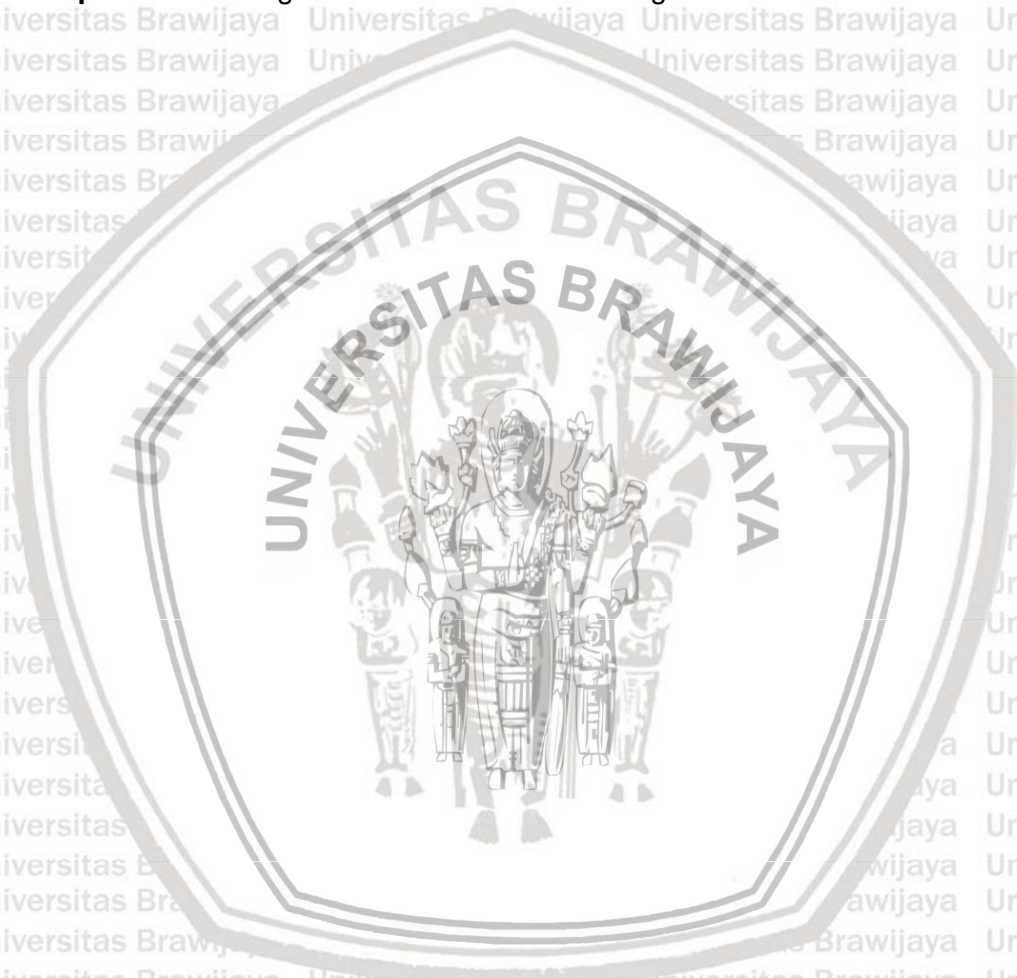
DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Pembagian Klasifikasi TNM	6
Tabel 2.3 Karakteristik dari EGFR-TKI pada KPKBSK.....	14
Tabel 2.4 Parameter Farmakokinetik EGFR-TKI	15
Tabel 5.1 Karakteristik Pasien Adenokarsinoma Paru dengan Mutasi EGFR di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2017-2020.....	29
Tabel 5.2 Angka tahan hidup pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mendapat terapi EGFR-TKI gefitinib periode Januari 2017-Desember 2020	31
Tabel 5.3 Ketahanan Hidup Pasien Adenokarsinoma Paru dengan Mutasi EGFR di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang Tahun 2017-2020 Berdasarkan Umur, Jenis Kelamin, Riwayat Merokok, Stage, dan Exon yang Mengalami Mutasi.....	32
Tabel 5.4 Ketahanan Hidup Pasien Kanker Paru Sel Adenokarsinoma yang Mendapat Terapi TKI di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang Tahun 2017- 2020	33
Tabel 5.5 Efek samping pemberian gefitinib pada pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mengalami mutasi EGFR di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang Tahun 2017-2020.....	34
Tabel 5.6 Hasil Analisis Chi Square Hubungan Tingkat Kelangsungan Hidup Terhadap Umur, Jenis Kelamin, Riwayat Merokok, Stage, dan Exon Mutasi EGFR	35
Tabel 5.7 Angka Tahan Hidup Pasien Kanker Paru Sel Adenokarsinoma yang Mendapat Terapi EGFR TKI Periode Januari 2017 – Desember 2020	37

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Analisis *Survival Rate* EGFR-TKI dengan Kurva Kaplan-Meier.....49

Lampiran 2. Hubungan Karakteristik Pasien dengan Kesintasan 1 Tahun.....50



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker paru adalah tumor ganas paru primer yang berasal dari saluran napas atau epitel bronkus. Terjadinya kanker ditandai dengan pertumbuhan sel yang tidak normal, tidak terbatas, dan merusak sel-sel jaringan yang normal. (Robbin dan Kumar, 2007). Kanker paru sendiri terjadi pada negara yang tingkat perokoknya cukup tinggi. Negara berpenghasilan rendah dan menengah sekarang menyumbang lebih dari 50% kematian akibat kanker paru setiap tahun (Torre, 2016). Secara keseluruhan, kanker paru menempati urutan kedua terbanyak dari semua kejadian kanker, setelah kanker kulit non-melanoma dengan 2,2 juta kasus pada tahun 2017. Kanker paru juga menjadi penyebab paling umum kematian akibat kanker dan DALYs (*Disability Adjusted Life years*) pada laki-laki dan penyebab umum kedua kematian akibat kanker dan DALYs pada perempuan dengan total 1,9 juta kematian dan 40,9 juta DALYs pada kedua jenis kelamin (Zhang *et al.*, 2021)

World Health Organization membagi kanker paru menjadi 2 kelas utama berdasarkan biologinya, terapi, dan prognosisnya, yaitu Kanker Paru jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) dan Kanker Paru jenis Karsinoma Sel Kecil (KPKSK). KPKBSK menyumbang lebih dari 80% kasus kanker paru, dan mencakup 2 jenis utama: nonskuamosa, termasuk adenokarsinoma, karsinoma sel besar, dan jenis sel lainnya; dan karsinoma sel skuamosa (epidermoid) (Ettinger, 2017). Hal ini didukung oleh data profil tumor paru di RSSA Malang pada

tahun 2016 jenis histopatologi terbanyak adalah adenokarsinoma paru sebesar 46% (Upeksha, 2015).

Berbagai terapi yang diberikan pada pasien kanker seperti terapi sistemik, radiasi onkologi serta pembedahan belum sepenuhnya dapat memberikan hasil yang baik. Agen terapi konvensional yang bekerja dengan menghambat sel kanker secara tidak spesifik dapat menimbulkan toksisitas tidak hanya pada sel kanker tetapi juga bagi sel normal. Pada terapi yang menggunakan jalur spesifik yang bisa memberikan efek pada pertumbuhan kanker dapat mengurangi toksisitas bagi sel normal sehingga dapat meningkatkan tolerabilitas (Yarden, 2001).

Terapi target yang berkembang saat ini salah satunya adalah *Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI) yang bekerja di intraseluler. TKI dibagi sesuai target reseptornya menjadi *EGFR-Inhibitor*, *VEGFR-Inhibitor*, *ALK-Inhibitor*, dan *Bcr-Abl Inhibitor* (Botting *et al.*, 2015). Prinsip kerja *Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor* (EGFR-TKI) akan bersaing dengan *Adenosine Triphosphat* (ATP) untuk mengikat domain intraseluler EGFR *Catalytic Tyrosine Kinase* dengan demikian menghambat proliferasi sel kanker dan menghambat angiogenesis tumor dalam dosis besar, jenis mutasi EGFR, polimorfisme EGFR, dan pH lambung mempengaruhi keberhasilan terapi EGFR-TKI. Ada 3 generasi dari EGFR-TKI. Generasi pertama yaitu; Gefitinib dan Erlotinib. Generasi kedua yaitu Afatinib dan Generasi ketiga yaitu Osimertinib. (Ettinger *et al.*, 2015).

Di Indonesia penatalaksanaan adenokarsinoma paru menggunakan terapi target sejak tahun 2012 mendapat sinyal yang positif dari pemerintah yaitu para peserta ASKES (asuransi kesehatan) yang terdiagnosis adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR positif biaya pelayanan penggunaan obat terapi target yaitu gefitinib di tanggung penuh (Supriadi, 2014).

Berdasarkan hal tersebut peneliti ingin mengetahui hubungan pemberian terapi EGFR-TKI yaitu gefitinib pada pasien adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR positif. Penelitian ini diharapkan dapat membantu mengetahui serta mendata angka tahan hidup 1 tahun pasien adenokarsinoma paru yang mendapat terapi EGFR-TKI di Poli Paru RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana angka tahan hidup pasien adenokarsinoma paru yang mendapat terapi target *Epidermal Growth Factor Receptor – Tyrosine Kinase Inhibitor* di Poli Paru RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui angka tahan hidup pasien adenokarsinoma paru yang mendapat terapi target *Epidermal Growth Factor Receptor – Tyrosine Kinase Inhibitor* di Poli Paru RSUD Dr. Saiful Anwar Malang Tahun 2017-2020.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mengalami mutasi EGFR pada pasien di Poli Paru RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2017-2020.
2. Mengetahui perbandingan rata-rata tahan hidup pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mendapat terapi target *Epidermal Growth Factor Receptor – Tyrosine Kinase Inhibitor* Gefitinib, Afatinib, dan Erlotinib di Poli Paru RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

3. Mengetahui efek samping terapi *Tyrosine Kinase Inhibitor* khususnya

Gefitinib pada pasien kanker paru sel adenokarsinoma di Poli Paru RSUD

Dr. Saiful Anwar Malang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat akademis

1. Sebagai sarana untuk mengembangkan diri sebagai mahasiswa

Kedokteran dalam meningkatkan pengetahuan serta pengalaman untuk

melakukan penelitian tentang angka tahan hidup 1 tahun pasien

adenokarsinoma paru yang mendapat terapi target *Epidermal Growth*

Factor Receptor – Tyrosine Kinase Inhibitor di Poli Paru RSUD Dr. Saiful

Anwar Malang.

2. Sebagai tambahan untuk bahan bacaan dan data awal untuk Fakultas

Kedokteran Universitas Brawijaya.

1.4.2 Manfaat Praktis

Dapat menjadi informasi kepada masyarakat umum tentang angka tahan

hidup pasien adenokarsinoma paru yang mendapat terapi target *Epidermal Growth*

Factor Receptor – Tyrosine Kinase Inhibitor di Poli Paru RSUD Dr. Saiful Anwar

Malang.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker paru sel adenoma**2.1.1 Pembagian kanker paru**

Berdasarkan gambaran histologinya, *World Health Organisation* (WHO) mengklasifikasikan tumor paru menjadi empat jenis utama yaitu: sel skuamosa, adenokarsinoma, sel kecil, dan sel besar. Kanker Paru jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) kemudian dibagi menjadi tiga jenis utama yaitu; adenokarsinoma (sekitar 40%), skuamosa (30%) dan sel besar (15%). Pembagian menurut histologi ini dimasukkan kedalam golongan yang sama karena semuanya memiliki potensi untuk sembuh dengan reseksi bedah dan merespons obat kemoterapi yang sama.

Stadium KPKBSK berdasarkan usulan *American Joint Committee* 1997 adalah sistem TNM (tumor, node, metastasis) yang meliputi klinis, bedah (melalui bronkoskopi atau mediastinoscopy), dan penilaian patologis (Fisch *et al.*, 2003).

Tabel 2.1 Pembagian Klasifikasi TNM (Kemenkes, 2017)

Tumor Primer (T)	
Tx	Tumor primer tidak dapat ditentukan dengan hasil radiologi dan bronkoskopi tetapi sitologi sputum atau bilasan bronkus positif (ditemukan sel ganas)
T0	Tidak tampak lesi atau tumor primer
Tis	Carcinoma in situ
T1	Ukuran terbesar tumor primer ≤ 3 cm tanpa lesi invasi intra bronkus yang sampai ke proksimal bronkus lobaris
T1a	Ukuran tumor primer ≤ 2 cm
T1b	Ukuran tumor primer >2 cm tetapi ≤ 3 cm
T2	Ukuran terbesar tumor primer >3 cm tetapi ≤ 7 cm, invasi intrabronkus dengan jarak lesi ≥ 2 cm dari distal karina, berhubungan dengan atelektasis atau pneumonitis obstruktif pada daerah hilus atau invasi ke pleura visera
T2a	Ukuran tumor primer >3 cm tetapi ≤ 5 cm
T2b	Ukuran tumor primer >5 cm tetapi ≤ 7 cm
T3	Ukuran tumor primer > 7 cm atau tumor menginvasi dinding dada termasuk sulkus superior, diafragma, nervus phrenikus, menempel pleura mediastinum, pericardium. Lesi intrabronkus ≤ 2 cm distal karina tanpa keterlibatan karina. Berhubungan dengan atelektasis atau pneumonitis obstruktif di paru. Lebih dari satu nodul dalam satu lobus yang sama dengan tumor primer.
T4	Ukuran tumor primer sembarang tetapi telah melibatkan atau invasi ke mediastinum, trakea, jantung, pembuluh darah besar, karina, nervus laring, esophagus, vertebral body. Lebih dari satu nodul berbeda lobus pada sisi yang sama dengan tumor (ipsilateral).
Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N)	
Nx	Metastasis ke KGB mediastinum sulit dinilai dari gambaran radiologi
N0	Tidak ditemukan metastasis ke KGB
N1	Metastasis ke KGB peribronkus (#10), hilus (#10), intrapulmonary (#10) ipsilateral
N2	Metastasis ke KGB mediastinum (#2) ipsilateral dan atau subkarina (#7)
N3	Metastasis ke KGB peribronkial, hilus, intrapulmoner, mediastinum kontralateral dan atau KGB supraklavikula
Metastasis (M)	
Mx	Metastasis sulit dinilai dari gambaran radiologi
M0	Tidak ditemukan metastasis
M1	Terdapat metastasis jauh
M1a	Metastasis ke paru kontralateral, nodul di pleura, efusi pleura ganas, efusi pericardium
M1b	Metastasis jauh ke organ lain (otak, tulang, hepar, atau KGB leher, aksila, suprarenal, dll)

2.1.2 Demografi kanker paru sel adenokarsinoma

Kanker paru termasuk penyebab utama keganasan di dunia. Berdasarkan semua diagnosis kanker, kanker paru mencapai hingga 13%. Selain itu, kanker

paru juga menyebabkan 1/3 dari seluruh kematian akibat kanker pada laki-laki. Di

Amerika Serikat pada tahun 2007, sekitar 213.380 kasus baru diperkirakan terjadi dan 160.390 kasus kematian akibat kanker paru. Berdasarkan data WHO, di Indonesia kanker paru merupakan jenis kanker yang terbanyak mengenai laki-laki, dan terbanyak kelima untuk semua jenis kanker pada perempuan. Kanker paru juga merupakan penyebab kematian akibat kanker terbanyak pada laki-laki dan kedua pada perempuan (Kemenkes, 2015). Kejadian kanker paru di Indonesia diperkirakan 1362 kasus/100.000 penduduk dan berada pada peringkat ke-8 di Asia Tenggara sedangkan di Asia peringkat 23 (Kemenkes, 2014).

Lebih dari 80% kanker paru-paru diklasifikasikan sebagai KPKBSK, diantaranya meliputi adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma sel besar. Karsinoma sel skuamosa secara historis jenis yang paling sering KPKBSK, tetapi selama 35 tahun terakhir adenokarsinoma telah menjadi dua kali lebih sering terjadi (Longo, 2013).

2.1.3 Karakteristik kanker paru sel adenokarsinoma

Gambaran histologi adenokarsinoma menunjukkan susunan seluler seperti kelenjar bronkus, mengandung mukus, sering di perifer segmen bronkus, dan kadang dikaitkan dengan jaringan parut lokal pada paru dan fibrosis interstisial kronik. Lesi sering meluas melalui pembuluh darah dan limfe pada stadium dini.

Secara klinis, adenokarsinoma tidak menunjukkan gejala sampai terjadi metastase yang jauh (Murray, 2014).

Beberapa bentuk adenokarsinoma yaitu adenokarsinoma yang timbul sentral dalam bronkus besar, adenokarsinoma yang timbul didalam parut perifer di dalam paru, bronkoalveolar karsinoma sel bronkial alveolar. sub tipe adenoma yang jarang ditemukan dan berasal dari epitel alveoli atau bronkiolus terminalis.

Secara makroskopik neoplasma ini pada beberapa kasus mirip konsolidasi uniform pneumonia lobaris. Insidensi adenokarsinoma tidak berhubungan dengan jenis kelamin, tetapi secara absolut insidens lebih banyak pada perempuan (Billello *et al.*, 2002).

Kanker Paru jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) juga dikaitkan dengan berbagai molekul dan perubahan genetik yang mempengaruhi siklus sel dan apoptosis. Termasuk mutasi atau ekspresi berlebih dari ras onkogen, c-erbB-2, bcl-2, dan myc dan hilangnya gen penekan tumor p53, RB, dan p16. Aktivitas *Telomerase*, ekspresi reseptor *Tyrosine Kinase* seperti EGFR, HER2/neu, dan PDGFR, dan faktor pro-angiogenik seperti *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) penting dalam transformasi dan proliferasi KPKBSK (Longo, 2013). Penanda yang spesifik dan sensitif untuk mendeteksi mutasi EGFR adalah ctDNA yang telah digunakan beberapa tahun terakhir. Metode ini digunakan apabila pada analisis mutasi gen EGFR pada pasien tidak memenuhi syarat pemeriksaan mutasi EGF melalui biopsi jaringan (Hendra, 2020).

2.2 Etiologi kanker paru sel adenoma

2.2.1 Modalitas terapi kanker paru

Ada berbagai pilihan pengobatan kanker paru. Modalitas terapi kanker paru bergantung pada stadium penyakit, tampilan umum penderita, komorbiditas, tujuan pengobatan, dan *cost-effectiveness*. Adapun modalitas penanganan yang tersedia adalah bedah, radiasi, kemoterapi, imunoterapi, dan juga terapi target.

Selain itu, pendekatan penanganan juga dilakukan secara integrasi multidisiplin (Kemenkes, 2015).

Pilihan terapi untuk kanker paru stadium I, II, dan III adalah pembedahan, radiasi dan kemoradiasi. Pada terapi pembedahan jaringan tumor akan diangkat dengan atau tanpa mengambil jaringan disekitar tergantung dari stadium kanker atau skor TNM (Ettinger *et al.*, 2016). Terapi radiasi dapat diberikan pada pasien kanker paru stadium I dan beberapa pada stadium II. Indikasi pemberian radiasi terbatas pada kanker paru yang tidak metastasis ke jaringan lain dan hanya di jaringan paru saja. Untuk perkembangan kanker diluar jaringan paru akan lebih efektif jika diberikan kemoradiasi. Umumnya digunakan metode konvensional seperti 3D-CRT, Adapun tipe radiasi terbaru juga dapat dijadikan opsi yaitu SABR. Pada stadium IA, ablasi bisa dijadikan opsi untuk beberapa pasien dan untuk stadium IB dan stadium II biasanya diberikan kemoterapi setelah dilakukan terapi radiasi (Peters *et al.*, 2019).

Kemoradiasi juga dapat dijadikan opsi pada kanker stadium II dan III. Pada stadium III dengan N3 dan N2 dimana sel kanker tersebut sudah menyebar ke nodus sekitar dan area di dada. Durvalumab (golongan imunoterapi) merupakan pilihan obat yang bisa diberikan setelah kemoradiasi, khususnya apabila setelah 2 siklus kemoradiasi tidak didapatkan pertumbuhan dari sel kanker yang berguna untuk mengontrol sel kanker (Ettinger *et al.*, 2019).

Adapun terapi yang bekerja secara molekuler adalah kemoterapi. Kemoterapi dapat digunakan sebelum pembedahan (kemoterapi neoajuvan), setelah pembedahan (kemoterapi ajuvan), local maupun metastasis. Ada beragam regimen dari kemoterapi seperti Cisplatin, Carboplatin, Paclitaxel (Taxol), *Albumin-bound* Paclitaxel (nab-paclitaxel, Abraxane), Docetaxel (Taxotere), Gemcitabin (Gemzar), Vinorelbin (Navelbin), Etoposide (VP-16), dan Pemetrexed (Alimta). Kombinasi dari 2 obat kemo sering digunakan pada stadium awal kanker paru.

Biasanya meliputi Cisplatin atau Carboplatin yang ditambahkan dengan obat lain, atau kombinasi lain selain obat tersebut seperti Gemcitabin dengan Vinorelbin atau Paclitaxel (Wender *et al.*, 2019).

Imunoterapi berguna untuk membantu sistem imun mengenali sel kanker sehingga diharapkan bisa menghancurkan sel kanker tersebut, juga dapat mencegah sel kanker menyerang sel normal. Imunoterapi bekerja pada target *checkpoint* atau disebut *checkpoint inhibitor*, diantaranya menghambat PD-1/ PD-L1 seperti Nivolumab, Pembrolizumab, Atezolizumab, dan Durvalumab. Juga menghambat CTLA-4 seperti Ipilimumab (Peters *et al.*, 2020).

Terapi yang bekerja dengan target molekuler selain kemoterapi kini sudah dikembangkan. Penelitian menunjukkan ada beberapa perubahan pada sel kanker KPKBSK yang membantu pertumbuhan kanker tersebut, untuk itu telah dikembangkan terapi yang bekerja secara spesifik pada target tersebut atau disebut terapi target. Terapi target berbeda dengan kemoterapi. Dilihat dari cara kerjanya, terapi target tidak mengganggu aktivitas dari sel normal diluar dari sel kanker dibandingkan dengan kemoterapi yang *cytotoxic* pada sebagian besar sel termasuk sel normal. Selain itu, terapi target membantu sel kanker untuk berhenti membelah dan membuat sel kanker baru sedangkan pada kemoterapi bekerja pada sel kanker yang sudah ada. Fokus utama dari terapi target adalah bekerja secara spesifik untuk menghambat diantaranya pertumbuhan dari pembuluh darah (*Angiogenesis Inhibitor*), ALK, ROS1, BRAF, RET, MET, NTRK, dan EGFR. Insiden tertinggi pada KPKBSK ditemukan pada perubahan dari EGFR. EGFR merupakan protein pada permukaan sel yang pada keadaan normal akan membantu sel untuk tumbuh dan multiplikasi. Pada pasien KPKBSK yang ditemukan mengalami mutasi pada protein tersebut akan diberikan terapi target

yang menghambat sel pertumbuhan kanker atau disebut *EGFR Inhibitor*.

Regimen dari *EGFR inhibitor* diantaranya Erlotinib (Tarceva), Afatinib (Gilotrif), Gefitinib (Iressa) Osimertinib (Tagrisso) dan Dacomitinib (Vizimpro) (Araujo, 2020).

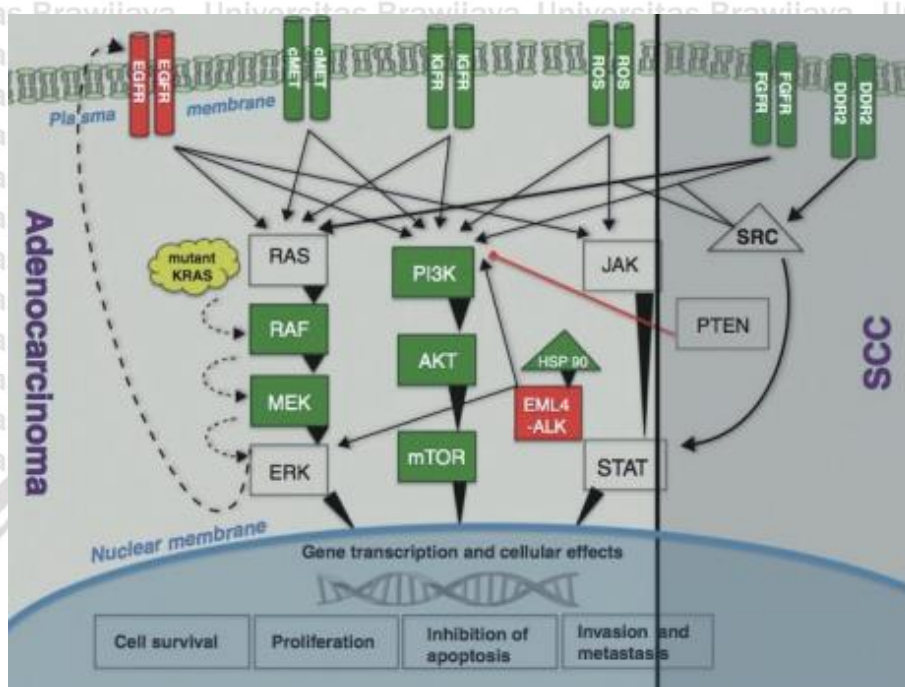
2.2.2 Modalitas *Targeted Therapy*

Dengan berkembangnya penelitian biomolekuler dalam beberapa dekade terakhir, telah diidentifikasi jalur molekuler yang merupakan jalur penting dalam perkembangan dan pertumbuhan tumor. Beberapa obat yang telah dikembangkan dengan target pada mekanisme tersebut berguna untuk memperbaiki *outcome* dari pasien kanker dan terapi tersebut disebut terapi target (Chan, 2015).

Terapi target adalah terapi dengan jenis obat yang dapat menghambat pertumbuhan dan penyebaran sel kanker dengan melakukan intervensi terhadap target molekuler spesifik yang terlibat dalam pertumbuhan, progresivitas dan penyebaran dari sel kanker. Dibandingkan dengan kemoterapi, terapi target bekerja pada target molekuler yang spesifik sedangkan kemoterapi bekerja pada semua sel yang membelah diri dengan cepat baik sel kanker maupun sel normal. Terapi target bersifat *cytostatic* yaitu dapat menghambat proliferasi sel tumor, sedangkan kemoterapi bersifat *cytotoxic* yaitu membunuh sel tumor (Tsimberidou, 2015).

Berdasarkan penelitian Chan (2015), sekitar 60% Adenokarsinoma paru didapatkan mengalami mutasi onkogenik. Mutasi tersebut terjadi pada reseptor atau protein kinase yang dapat merangsang kaskade kompleks dari jalur molekuler seperti jalur *RAS-RAF-MEK-ERK* atau *MAPK*, *PI3K-AKT-mTOR* atau *JAK STAT*.

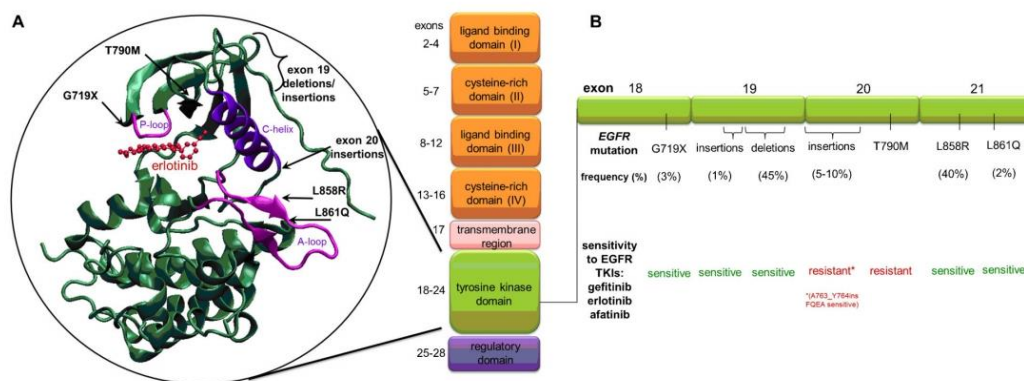
Stimulasi atau aktivasi dari jalur ini akan mendorong pertumbuhan, proliferasi dan survival sel yang tidak terkontrol (Chan, 2015).



Gambar 2.1 Jalur molekular dan potensial target di KPKBSK (Alamgeer *et al.*, 2013)

Menurut sasaran utama yang berbeda-beda, TKI dibagi menjadi *EGFR-Inhibitor*, *VEGFR-Inhibitor*, *ALK-Inhibitor*, dan *Bcr-Abl Inhibitor*. Mekanisme anti tumor TKI dapat dicapai dengan cara menghambat perbaikan sel tumor, menghalangi pembelahan sel pada fase G1, menginduksi dan mempertahankan apoptosis, anti angiogenesis, dan lain sebagainya (Botting *et al.*, 2015).

EGFR merupakan kelompok reseptor tirosin kinase yang jalur molekulernya mendorong pertumbuhan sel, proliferasi, dan survival sel. Komponen ekstraseluler EGFR yang berikatan dengan ligan akan mengaktivasi reseptor yang kemudian sinyal ini akan diteruskan pada beberapa jalur selanjutnya terutama jalur *RAS-RAF-MEK-ERK* atau *MAPK*, *PI3K-AKT-mTOR* atau *JAK-STAT*. Jalur ini mendorong transkripsi gen dan gangguan siklus sel yang mengakibatkan peningkatan proliferasi sel dan angiogenesis, menghambat apoptosis dan perubahan kapasitas migrasi, adesi, dan invasi (Chan, 2015).



Gambar 2.2 Mutasi EGFR pada KPKBSK.

A, domain kinase dari kompleks EGFR dan lokasi tersering terjadinya mutase EGFR.

B, lokasi exon dan sesitifitas dari EGFR-TKI.

(Jorge et al., 2014)

Mutasi dari gen *EGFR* umumnya terjadi akibat delesi pada exon 19 dan poin mutasi pada exon 21 L858R pada posisi 858 dimana leusin digantikan oleh arginin. Beberapa dari mutasi ini akan mendorong peningkatan aktivitas tirosin kinase dan selanjutnya sensitif terhadap terapi target sedangkan yang lainnya meningkatkan ketahanan sel terhadap terapi *Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI) (Chan, 2015).

Pasien dengan mutasi *EGFR* positif akan berespon baik dengan generasi pertama dari *EGFR-TKI* seperti erlotinib dan gefitinib. Namun, beberapa pasien menunjukkan adanya resistensi dalam 1 tahun, yang ditunjukkan 60% kasus adanya lokasi lain dari poin mutase *EGFR* yaitu mutasi T790M pada exon 20. Meskipun generasi kedua dari *EGFR-TKI* seperti dacomitinib, afatinib, dan neratinib menunjukkan aktivitas yang baik terhadap mutasi T790M di preklinik, ternyata gagal dalam percobaan klinik terkait toksisitas dan efek sampingnya. Baru-baru ini, generasi ketiga dari inhibitor *EGFR* termasuk osimertinib, rociletinib, dan olmutinib telah dikembangkan dan lebih efektif menargetkan T790M. Pada November 2015, Osimertinib mendapatkan persetujuan global oleh *US Food and*

Drug Administration (FDA) untuk pasien *KPKBSK* dengan mutasi *EGFR*-

T790M positif (Greg, 2016).

Tabel 2.3 Karakteristik dari *EGFR-TKI* pada *KPKBSK* (Kazue *et al.*, 2019).

Klasifikasi	Generasi pertama		Generasi kedua		Generasi ketiga
Agen	Gefitinib	Erlotinib	Afatinib	Dacomtinib	Osimertinib
Struktur kimia			Quinazolin	pirimidin	
Mode inhibisi	Inhibisi reversibel kompetisi dengan ATP		Inhibisi ireversibel dengan ikatan kovalen sistein pada kodon 797 dalam domain tirosin kinase		
Indikasi klinis (di Jepang)	KPKBSK dengan aktivas mutasi <i>EGFR</i>			KPKBSK dengan aktivasi mutasi <i>EGFR</i> atau adisi TN790M pada mutase <i>EGFR</i> (setelah terapi <i>EGFR-TKI</i>)	

Pada pasien adenokarsinoma paru dengan mutase *EGFR*, erlotinib dan gefitinib diindikasikan sebagai terapi lini pertama oleh *NCCN guidelines* (2013).

Pada pasien yang tidak diketahui status *EGFR*nya dan tidak memungkinkan dilakukan kemoterapi, erlotinib dan gefitinib dapat dipertimbangkan (Chan, 2015).

2.2.3 Alur terapi dan dosis *Tyrosine Kinase Inhibitor*

Perkembangan dari *small-molecule Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI)* yang menargetkan *EGFR* telah merevolusi manajemen dari *KPKBSK*. Generasi pertama dari *EGFR TKI* seperti erlotinib dan gefitinib, bersaing secara reversibel dengan *adenosine triphosphate (ATP)* dalam mengikat domain katalitik intraseluler dari *tyrosine kinase* dengan demikian dapat menghambat autofosforilasi *EGFR* dan persinyalan hilir. Gefitinib dan erlotinib ditemukan efektif pada tumor yang mengalami mutasi *EGFR*, terbukti pada 10-15% pada ras kaukasia dan 40% pada ras Asia dengan *KPKBSK*. Pada 90% kasus, mutase yang ditemukan adalah delesi pada exon 19 atau substitusi pada exon 21 L858R (Sharma *et al.*, 2007).

Dosis awal harian yang direkomendasikan adalah erlotinib 150 mg, gefitinib 250 mg dan afatinib 40 mg. Gefitinib dapat diminum sesudah atau sebelum makan, sedangkan erlotinib dan afatinib harus diberikan setidaknya 1 jam sebelum atau 2-3 jam setelah makan. Jika berpotensi terjadi interaksi antar obat maka perlu dilakukan penyesuaian dosis untuk menghindari toksisitas. Terapi dilanjutkan hingga progresi penyakit atau toksisitas yang tidak dapat diterima. Pada uji klinis fase III, dacotinib telah diteliti di dosis toleransi maksimum 45 mg setiap hari (Ramalingam *et al.*, 2014).

Tingkat puncak gefitinib dalam plasma dicapai 3-7 jam setelah pemberian dosis pada pasien. Bioavailabilitas dari dosis tunggal gefitinib 250 mg mencapai 60%. Namun karena kelarutannya terbatas pada Ph tinggi, pemberian bersamaan dengan terapi lain yang meningkatkan pH lambung seperti reseptor anagotis histamin H2 dan penghambat pompa proton dapat menurunkan penyerapan dan bioavailabilitas (Peters *et al.*, 2014).

Tabel 2.4 Parameter farmakokinetik EGFR TKI (Peters *et al.*, 2014)

Parameter	EGFR-TKI reversibel	
	Gefitinib	Erlotinib
Usual starting dose (mg/hari)	250	150
t_{max} (jam)	3-7	4
V_d/F (L)	1700	232
Protein binding (%)	~90	~95
$t_{1/2}$ (jam)	48-72	36
CL/F (L/h)	46	4.5
Metabolisme	Ekstensif	Ekstensif
Efek pada pH lambung	Mengurangi absorpsi	Mengurangi absorpsi
Interaksi obat potensial	Enzim CYP	Enzim CYP

2.2.4 Efek samping obat

Obat terapi target seperti inhibitor EGFR-TKI umumnya ditoleransi dengan baik, namun juga memiliki efek samping. Efek samping yang sering terjadi adalah reaksi

pada kulit yaitu adanya *rash* berbentuk jerawat terutama pada bagian leher dan kepala. Namun, efek samping ini bukan merupakan indikasi untuk menghentikan obat. Efek samping ini dapat hilang dengan sendirinya. Adapun efek samping lainnya adalah diare, lemas, dan nafsu makan yang menurun (Putor *et al.*, 2012).

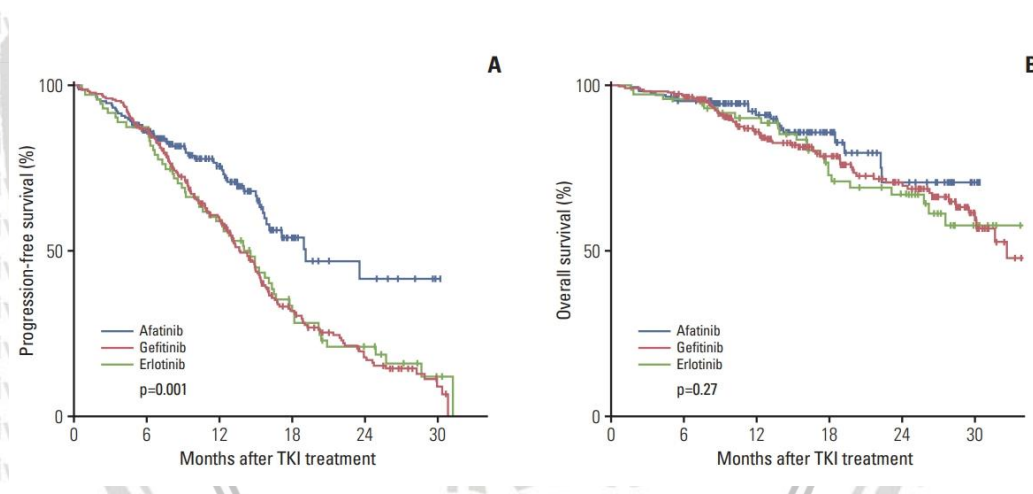
Batasan utama dari kebermanfaatan EGFR-TKI adalah resistensi. Mutasi sekunder pada EGFR-T790M yang mengganggu *kinase-drug binding* dan aktivasi penjalaran sinyal merupakan salah satu resistensi yang didapat dan yang pertama kali teridentifikasi juga paling umum terjadi. 60-65% kasus resisten terjadi pada EGFR-TKI generasi pertama (gefitinib dan erlotinib) dan ditemukan juga pada generasi kedua (afatinib) (Mok *et al.*, 2009). Peristiwa ini akan mempengaruhi efektivitas dari EGFR TKI dimana pada kasus resistensi tidak akan sensitif atau memberi respon pada terapi. Akibatnya, pasien yang mengalami perburukan setelah mendapat terapi EGFR-TKI perlu rebiopsi jaringan tumor atau ctDNA untuk melihat adanya mutasi T790M, namun tidak semua pasien dapat diaplikasikan (Yu HA *et al.*, 2013).

2.3 Keberhasilan terapi *Tyrosine Kinase Inhibitor*

Secara keseluruhan, *5-years survival rate* pasien dengan kanker paru sekitar 14%. Gambaran ini tidak berubah selama 20 tahun. Kurva harapan hidup bervariasi berdasarkan stadium, dimana pada stadium dini, pasien mempunyai usia harapan hidup lebih baik apabila dibanding pasien yang mempunyai stadium lanjut (Billello, 2002).

Pada penelitian IPASS (*Iressa Pan-Asia Study*) fase III yang dilakukan untuk membandingkan efikasi dan toksisitas gefitinib atau karboplatin dan paklitaksel sebagai lini pertama pada pasien adenokarsinoma paru dengan ras

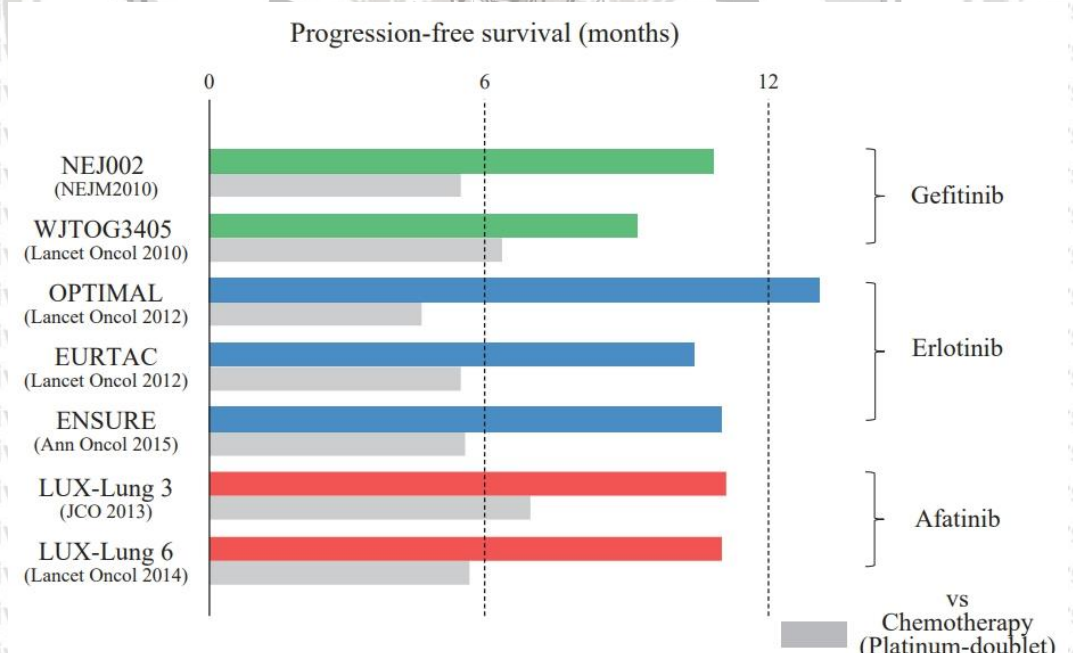
Asia Timur dan jumlah sampel 1217 pasien menunjukkan angka tahan hidup 1 tahun ialah 24,9% pada kelompok gefitinib dan 6,7% pada kelompok karboplatin dan paklitaksel. Tingkat respon objektif lebih tinggi pada kelompok gefitinib 43% dan berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok karboplatin dan paklitaksel 32%. Angka tengah tahan hidup pada kelompok gefitinib adalah 18,6 bulan dan kelompok karboplatin dan paklitaksel adalah 17,3 bulan. Efek samping yang menyebabkan kematian terjadi pada 3,8% kelompok gefitinib dan 2,7% kelompok karboplatin dan paklitaksel (Mok *et al.*, 2009).



Gambar 2.3 *Progression-free survival* (A) dan *overall survival* (B) afatinib, gefitinib, dan erlotinib dengan kurva Kaplan-Meier (Kim *et al.*, 2019)

Uji klinis menunjukkan terapi gefitinib atau erlotinib secara signifikan meningkatkan *progression-free survival* (PFS) dan kualitas hidup dibandingkan dengan kemoterapi yang dijadikan sebagai terapi lini pertama pada KPKBSK pada mutasi EGFR positif (Mok *et al.*, 2009). Pada tahun 2012 di Eropa dan 2013 di USA, gefitinib disetujui sebagai terapi lini pertama pada KPKBSK dengan mutasi EGFR positif (delesi exon 19 atau substitusi exon 21 L858R) (Thatcher *et al.*, 2005).

Analisis lain yang dilakukan pada bulan Mei 2009 menunjukkan *progression-free survival* lebih lama secara signifikan pada gefitinib dibandingkan kemoterapi (median, 10,4 bulan vs 5,5 bulan; *hazard ratio* untuk kematian dan progresi penyakit dengan gefitinib, 0,36; 95% [CI], 0,25 hingga 0,51; $P < 0,001$). perbedaan signifikan yang lain pada Desember 2009 didapatkan (median *progression-free survival*, 10,8 bulan dengan gefitinib vs 5,4 bulan dengan kemoterapi; *hazard ratio*, 0,30; 95% CI, 0,22 hingga 0,41; $P < ,001$. *Progression-free survival* pada 1 dan 2 tahun 42,1% dan 8,4%. Analisis subgrup menunjukkan wanita memiliki *progression-free survival* yang lebih lama dibandingkan pria (median, 6,5 vs 6,0 bulan) (Maemondo *et al.*, 2010).



Gambar 2.4 Randomized control trial mengevaluasi EGFR-TKI (Yoneda *et al.*, 2019)

Dari berbagai penelitian yang dilaporkan oleh Mitsudomi dkk, Rossel dkk, Mok dkk, serta Maemondo dkk teruji bahwa mutasi EGFR merupakan faktor prediktif dari tingkat respons dan ketahanan hidup terhadap pemberian EGFR-TKI.

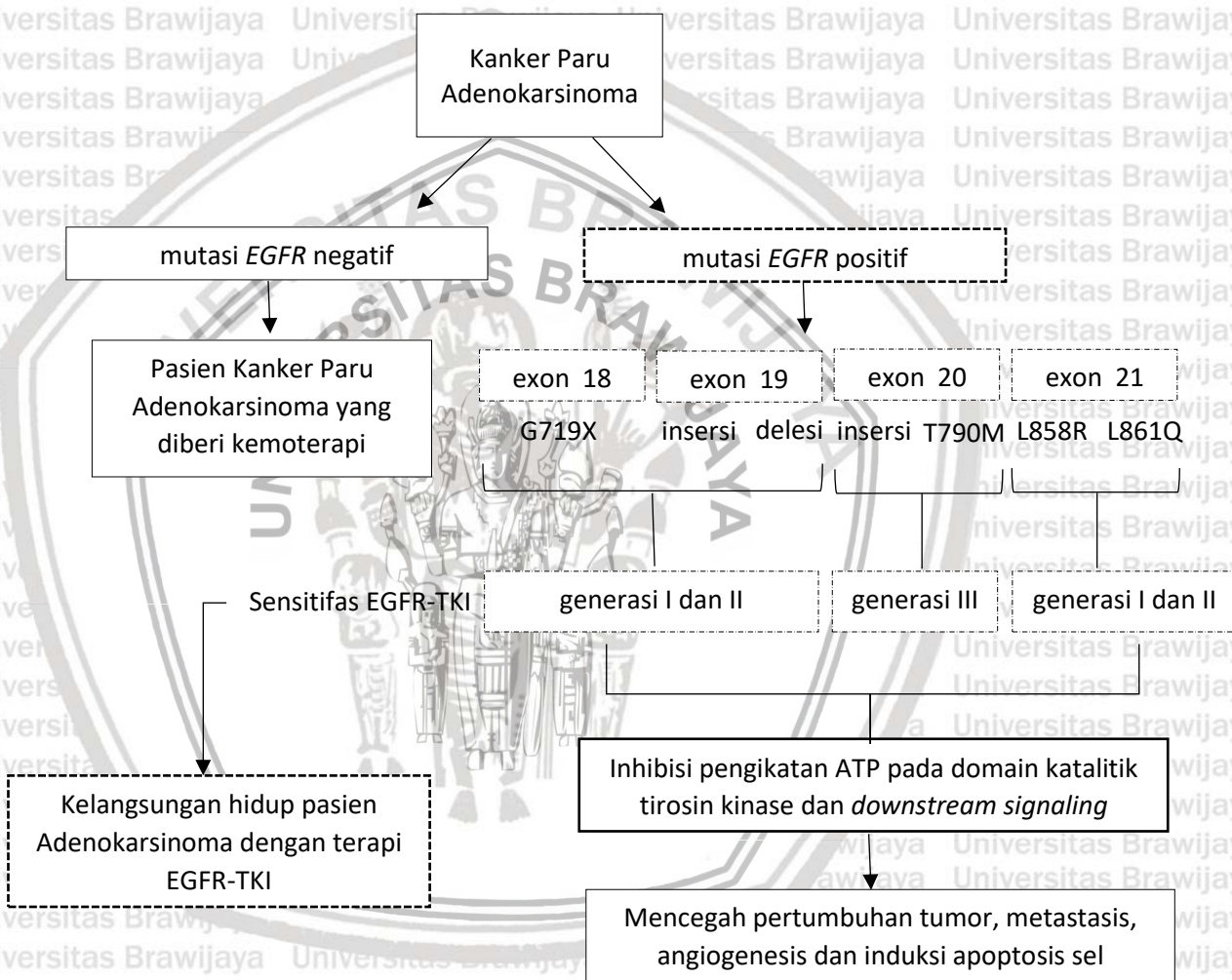
Maka dari itu, dalam analisis mutasi EGFR, *direct sequencing* merupakan standar baku emas. Namun, teknologi yang digunakan untuk mendeteksi gen EGFR tersebut sangat mahal dan membutuhkan infrastruktur dan tenaga terampil (Maemondo *et al*, 2010).



BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESA PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Ket.: : yang tidak diteliti

: yang diteliti

3.2 Penjelasan Kerangka Konsep Penelitian

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) dikaitkan dengan berbagai molekul dan perubahan genetik yang mempengaruhi siklus sel dan apoptosis. (Longo, 2013). Berdasarkan penelitian Chan (2015), sekitar 60% Adenokarsinoma paru didapatkan mengalami mutasi onkogenik. Mutasi tersebut terjadi pada reseptor atau protein kinase yang dapat merangsang kaskade kompleks dari jalur molekuler seperti jalur *RAS-RAF-MEK-ERK* atau *MAPK*, *PI3K-AKT-mTOR* atau *JAK STAT*.

Stimulasi atau aktivasi dari jalur ini akan mendorong pertumbuhan, proliferasi dan survival sel yang tidak terkontrol (Chan, 2015).

Mutasi dari gen *EGFR* umumnya terjadi akibat delesi pada exon 19 dan poin mutasi pada exon 21 L585R pada posisi 858 dimana leusin digantikan oleh arginin. Beberapa dari mutasi ini akan mendorong peningkatan aktivitas tirosin kinase dan selanjutnya sensitive terhadap terapi target sedangkan yang lainnya meningkatkan ketahanan sel terhadap terapi *Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI) (Chan, 2015). Inhibisi aktivitas *EGFR* pada domain tirosin kinase akan mencegah pertumbuhan tumor, metastasis dan angiogenesis, juga dapat meningkatkan apoptosis sel tumor (Rahman, 2014).

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini berupa penelitian observasional *cross-sectional*. Data yang diambil merupakan data rekam medis pada Januari 2017-Desember 2020 di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Data kemudian dikumpulkan melalui *google form*. Data kemudian disatukan menggunakan Ms. Excel dan dibuat grafik ataupun tabel. Kemudian data dianalisis dengan uji *chi square*.

4.2 Populasi dan Sampel Penelitian

4.2.1 Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini adalah semua pasien dengan diagnosis adenokarsinoma paru yang mendapat terapi EGFR-TKI di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

4.2.2 Sampel Penelitian

Sampel dalam penelitian ini adalah data rekam medis pasien kanker paru adenokarsinoma dengan mutasi EGFR positif yang mendapat terapi EGFR-TKI di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang pada Januari 2017-Desember 2020.

4.2.3 Kriteria Inklusi

1. Pasien terdaftar sebagai pasien di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang
2. Pasien dengan data rekam medis lengkap
3. Terdiagnosis sebagai adenokarsinoma paru dan sudah ada hasil pemeriksaan mutasi EGFR
4. Pasien adenokarsinoma paru yang telah menerima terapi EGFR-TKI dan masih memiliki data perkembangan pasien

4.2.4 Kriteria Eksklusi

1. Pasien adenokarsinoma paru tipe *wild type*
2. Pasien yang terdiagnosis kanker paru skuamosa, sel besar, dan sel kecil

4.2.5 Besar Sampel

Jumlah sampel ditentukan dengan menggunakan rumus dengan persamaan sebagai berikut:

$$n = \frac{(Z_{1-\frac{\alpha}{2}})^2 P(1 - P)}{d^2}$$

n : jumlah sampel minimum

$Z_{1-\alpha/2}$: nilai distribusi baku = 1,96

P : proporsi angka tahan hidup 1 tahun pasien adenokarsinoma yang mendapat EGFR TKI = 0.15

d : kesalahan (abosolut) yang dapat ditolerir

$$n = \frac{1,96^2 \cdot 0,15 \cdot 0,85}{0,2^2}$$

$$n = 31$$

Besar sampel pada penelitian ini adalah 31 pasien adenokarsinoma yang mendapat terapi EGFR TKI.

4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan bulan Februari-Juni 2021.

Pengambilan data melalui rekam medis dilakukan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

4.4 Variabel Penelitian

Dalam penelitian ini digunakan dua variabel, yaitu variabel bebas dan variabel terikat. Variabel terikat yaitu tingkat kelangsungan hidup pasien adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR. Sedangkan, variabel bebas yaitu terapi yang diberikan pada pasien adenokarsinoma paru yaitu EGFR-TKI.

4.5 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Parameter	Cara Ukur	Kategori	Skala Ukur
Tingkat Kelangsungan Hidup	Pasien Adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR yang hidup dalam 1 tahun setelah menerima terapi TKI dan kemoterapi.	Tingkat kelangsungan hidup selama 1 tahun.	Melihat rekam medis.	1. Bertahan hidup lebih dari atau sama dengan 1 tahun setelah terapi 2. Bertahan hidup kurang dari 1 tahun setelah terapi	Nominal
Terapi <i>Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor</i> (EGFR - TKI)	Terapi yang tersedia secara oral yang melintasi membran sel, mengikat secara selektif ke target kinase, dan mengganggu pengikatan ATP dan fosforilasi substrat.	Jenis terapi TKI yang digunakan.	Melihat rekam medis.	1. Gefitinib 2. Erlotinib 3. Afatinib	Ordinal

4.6 Instrumen Penelitian

Instrumen penelitian ini adalah dokumentasi data pasien yang tersimpan dalam rekam medis pasien. Rekam medis pasien diperoleh pada Departemen Pulmonolog dan Kedokteran Respirasi RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

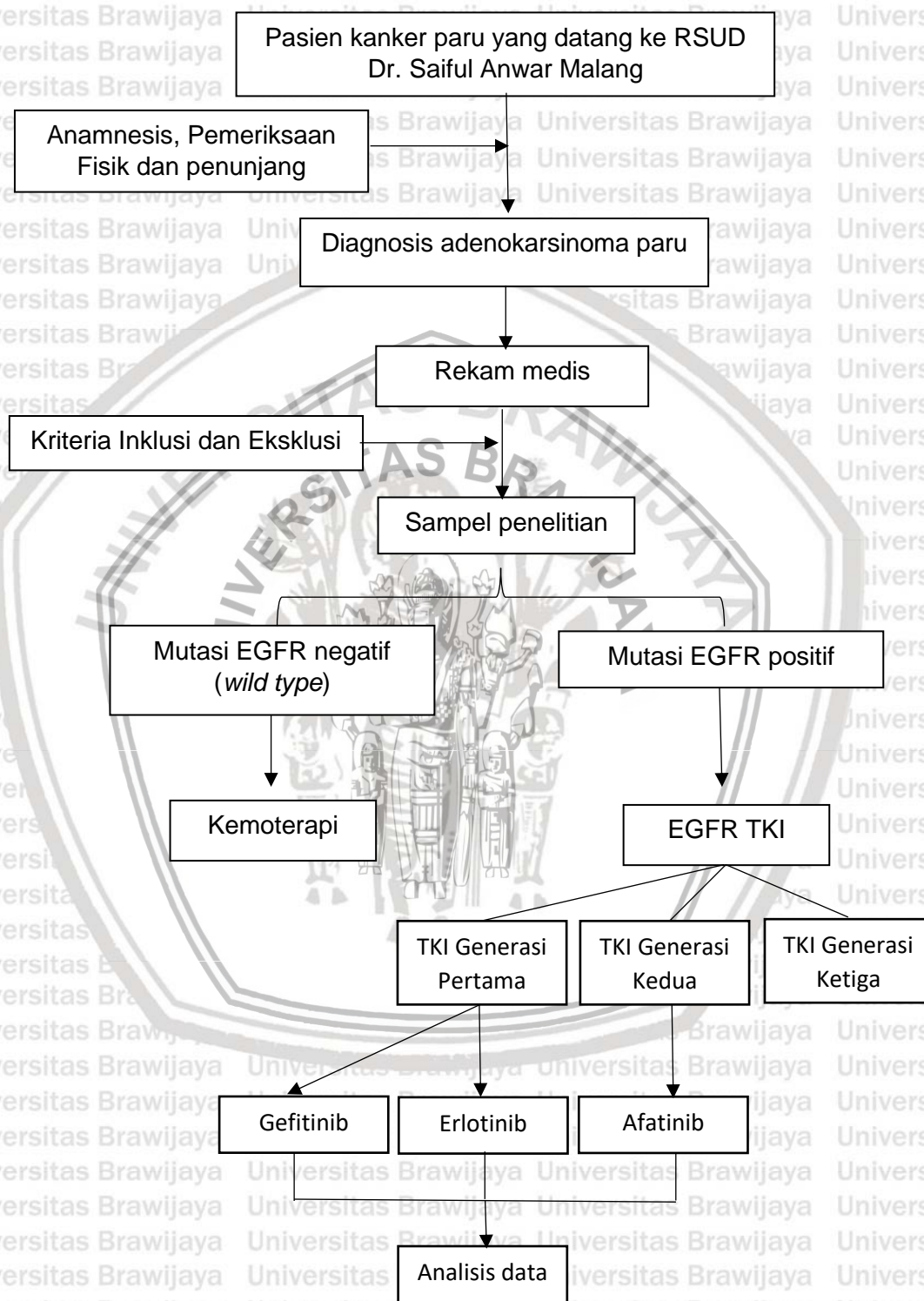
4.7 Prosedur Penelitian

1. Pengurusan etik dan perizinan ke Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

2. Menentukan sampel penelitian dari data rekam medis yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi.
3. Sampel yang telah terkumpul, dimasukkan pada *google form*.
4. Sampel akan dikumpulkan pada *Microsoft Excel* dan dicatat berdasarkan data yang dibutuhkan seperti identitas pasien, jenis kelamin, tanggal diagnosis, agen EGFR-TKI yang digunakan, lama siklus pemberian terapi EGFR-TKI.
5. Menganalisis data yang diperoleh untuk mendapatkan hasil penelitian.



4.8 Alur Penelitian



Gambar 4.1 Bagan alur penelitian

4.9 Jadwal Kegiatan

No	Jenis Kegiatan	Bulan				
		1	2	3	4	5
1.	Persiapan penelitian	■				
2.	Pengajuan etik penelitian		■			
3.	Pengumpulan sampel penelitian		■	■		
4.	Penginputan data				■	
5.	Analisis data					■
6.	Penyusunan laporan					■

4.10 Analisis Data

Penelitian *cross-sectional* ini dilakukan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Data yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan dimasukkan dalam *google form* yang akan terekapitulasi dalam *spreadsheet*. Data yang diperoleh diolah dan dianalisis menggunakan uji *chi square*. Angka tahan hidup disajikan dengan menggunakan kurva Kaplan-Meier. Nilai kemaknaan ditetapkan dengan $p < 0,05$. Data deskriptif disajikan dalam bentuk teks, tabel, dan gambar.

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini menggunakan data rekam medis pasien adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2017-2020.

Jumlah seluruh subjek pada penelitian ini yang memenuhi kriteria sesuai dengan besar sampel adalah 117 orang. Pada penelitian ini angka tahan hidup dinilai sejak pertama kali terapi EGFR TKI diberikan hingga pasien meninggal. Adapun karakteristik data yang diperoleh dapat dilihat pada **Tabel 5.1**.

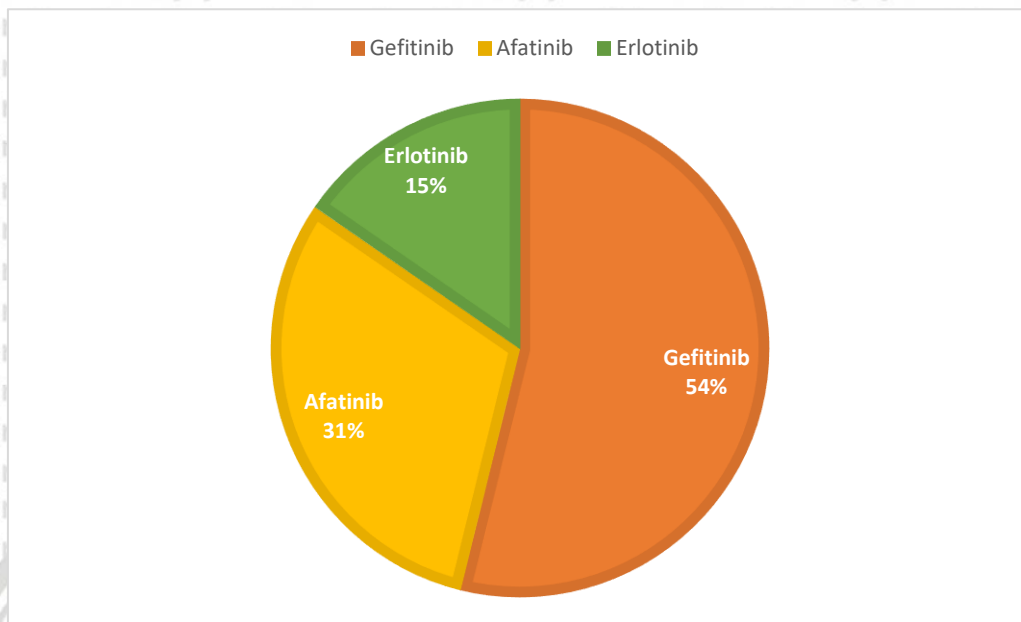
Tabel 5.1 Karakteristik Pasien Adenokarsinoma Paru dengan Mutasi EGFR di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2017-2020

Karakteristik	Gefitinib n=63	Afatinib n=36	Erlotinib n=18	N (total) n=117	Presentase
Umur, (n)					
<40 tahun	1		2	3	2,56%
40-60 tahun	32	15	9	56	47,86%
>60 tahun	30	21	7	58	49,57%
Jenis Kelamin, (n)					
Laki-laki	27	12	11	50	42,74%
Perempuan	36	24	7	67	57,26%
Riwayat Merokok, (n)					
Perokok Aktif	26	12	10	48	41,03%
Perokok Pasif	20	13	2	35	29,91%
Tidak Merokok	17	11	6	34	29,06%
Stage, (n)					
IIIB		1		1	0,85%
IVA	35	17	12	64	54,71%
IVB	28	18	6	52	44,44%
Mutasi EGFR, (n)					
Exon 18	1		2	3	2,56%
Exon 19	55	15	8	78	66,67%
Exon 21	7	21	8	36	30,77%

Pada **Tabel 5.1** dapat dilihat karakteristik pasien kanker paru sel adenokarsinoma dengan mutasi EGFR tahun 2017-2020. Karakteristik menunjukkan pasien yang mendapat terapi gefitinib, afatinib, dan erlotinib dengan

jumlah keseluruhan sampel adalah 117. Karakteristik masing-masing pasien yaitu pada terapi gefitinib terdiri dari 27 laki-laki dan 36 perempuan, kemudian afatinib terdiri dari 12 laki-laki dan 24 perempuan, dan erlotinib terdiri dari 11 laki-laki dan 7 perempuan. Berdasarkan usia, didapatkan usia produktif (40-60 tahun) yang mendapat terapi gefitinib 32 pasien, afatinib 15 pasien, dan erlotinib 9 pasien. Termasuk usia muda (<40 tahun) didapatkan 1 pasien yang mendapat terapi gefitinib dan 2 pasien yang mendapat terapi erlotinib. Riwayat merokok untuk pasien yang mendapat terapi gefitinib adalah 26 pasien perokok aktif, 20 pasien perokok pasif, dan 17 pasien tidak merokok. Riwayat merokok pasien dengan terapi afatinib sejumlah 12 pasien perokok aktif, 13 pasien perokok pasif, dan 11 pasien tidak merokok, dan Riwayat merokok pasien dengan terapi erlotinib yaitu 10 pasien perokok aktif, 2 pasien perokok pasif, dan 6 pasien tidak merokok. Berdasarkan stage, pasien terbanyak berada pada stage IVA dengan total 64 pasien (54,71%). Berdasarkan exon yang mengalami mutasi, mutasi paling banyak didapatkan pada exon 19 yaitu sejumlah 78 pasien (66,67%).

Pada **Grafik 5.1** dapat kita lihat distribusi pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mendapat terapi EGFR-TKI tahun 2017-2020, yaitu gefitinib, erlotinib, dan afatinib. Terapi EGFR-TKI yang didapatkan paling banyak digunakan adalah Gefitinib 63 pasien (52%) diikuti dengan Afatinib 36 pasien (27%) dan Erlotinib 18 pasien (21%).



Grafik 5.1 Distribusi pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mendapat terapi EGFR-TKI tahun 2017-2020

Berdasarkan waktu dari pemberian pertama terapi EGFR-TKI sampai dengan meninggalnya pasien atau berakhirnya penelitian, didapatkan hasil ketahanan hidup pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mengalami mutasi EGFR. **Tabel 5.2** menunjukkan angka tahan hidup pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mendapat terapi EGFR-TKI gefitinib tahun 2017-2020.

Tabel 5.2 Angka tahan hidup pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mendapat terapi EGFR-TKI gefitinib periode Januari 2017-Desember 2020

Waktu tahan hidup	Angka tahan hidup (n)	Presentase
<1 tahun	35	55,56%
>1 tahun	28	44,44%

Pada penelitian ini pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mendapat terapi EGFR-TKI gefitinib tahun 2017-2020 yang memiliki waktu tahan hidup <1 tahun 35 pasien (55,56%) dan 28 pasien (44,44%) memiliki waktu tahan hidup >1 tahun selama periode Januari 2017- Desember 2020. **Tabel 5.3** menunjukkan

angka tahan hidup pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mendapat terapi EGFR-TKI Gefitinib berdasarkan karakteristik pasien.

Tabel 5.3 Ketahanan Hidup Pasien Adenokarsinoma Paru dengan Mutasi EGFR di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang Tahun 2017-2020 Berdasarkan Umur, Jenis Kelamin, Riwayat Merokok, Stage, dan Exon yang Mengalami Mutasi.

Karakteristik	Waktu Tahan Hidup, (N)	
	<1 Tahun	>1 Tahun
Umur, (n)		
– <40 Tahun		1
– 40-60 Tahun	17	15
– >60 Tahun	18	12
Jenis Kelamin, (n)		
– Laki-laki	14	13
– Perempuan	21	15
Riwayat Merokok, (n)		
– Perokok Aktif	16	10
– Perokok Pasif	9	11
– Tidak Merokok	10	7
Stage, (n)		
– IVA	22	13
– IVB	13	15
Mutasi EGFR, (n)		
– Exon 18	1	
– Exon 19	30	25
– Exon 21	4	3

Pada penelitian ini diperoleh tingkat kelangsungan hidup yang dilihat berdasarkan *one year survival rate*. Pada kelompok umur <40 tahun hanya terdapat 1 pasien yang bertahan hidup >1 tahun, pasien dengan kelompok umur 40-60 tahun terdapat 17 pasien yang bertahan hidup <1 tahun dan 15 pasien yang bertahan hidup >1 tahun, sedangkan pasien dengan kelompok umur >60 tahun terdapat 18 pasien yang bertahan hidup <1 tahun dan 12 pasien yang bertahan hidup >1 tahun. Berdasarkan jenis kelamin pasien, sejumlah 16 pasien laki-laki 16 bertahan hidup <1 tahun dan 13 pasien bertahan hidup >1 tahun. Pada pasien perempuan terdapat 21 pasien yang bertahan hidup <1 tahun dan 15 pasien bertahan hidup >1 tahun. Berdasarkan Riwayat merokok pasien, pasien perokok aktif didapatkan 16 pasien yang bertahan hidup <1 tahun dan 10 pasien perokok

aktif yang bertahan hidup >1 tahun. Pada pasien perokok pasif didapatkan 9 pasien yang bertahan hidup <1 tahun dan 11 pasien yang bertahan hidup >1 tahun.

Pada pasien yang tidak merokok didapatkan 10 pasien yang bertahan hidup <1 tahun dan 7 pasien yang bertahan hidup >1 tahun.

Pada penelitian ini diperoleh tingkat kelangsungan hidup berdasarkan stage kanker pasien. Pada pasien dengan stage IVA terdapat 22 pasien yang bertahan hidup <1 tahun dan 13 pasien yang bertahan hidup >1 tahun, sedangkan pada pasien dengan stage IVB didapatkan 13 pasien yang dapat bertahan hidup <1 tahun dan 15 pasien dapat bertahan hidup >1 tahun. Berdasarkan exon yang mengalami mutasi, pasien dengan mutasi exon 18 didapatkan hanya 1 pasien yang bertahan hidup <1 tahun. Pasien dengan mutasi exon 19 terdapat 30 pasien yang bertahan hidup <1 tahun dan 25 orang pasien dapat bertahan hidup >1 tahun. Pada pasien dengan mutasi exon 21 didapatkan 4 pasien yang dapat bertahan hidup <1 tahun dan 3 pasien yang dapat bertahan hidup >1 tahun.

Tabel 5.4 Ketahanan Hidup Pasien Kanker Paru Sel Adenokarsinoma yang Mendapat Terapi TKI di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang Tahun 2017-2020

Regimen Terapi TKI	Waktu Tahan Hidup, N (%)	
	<1 Tahun	>1 Tahun
Gefitinib	35 (55,56)	28 (44,44)
Afatinib	22 (61,11)	14 (38,89)
Erlotinib	15 (83,33)	3 (16,67)

Pada penelitian ini diperoleh ketahanan hidup pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mendapat terapi TKI di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang tahun 2017-2020 yaitu gefitinib terdapat 35 pasien yang dapat bertahan hidup <1 tahun dan 28 pasien bertahan hidup >1 tahun. Pada pasien dengan regimen terapi afatinib didapatkan 22 pasien yang dapat bertahan hidup <1 tahun dan 14 pasien dapat bertahan >1 tahun. Pada pasien dengan regimen terapi erlotinib didapatkan 15 pasien bertahan <1 tahun dan 3 pasien dapat bertahan >1 tahun.

Tabel 5.5 Efek samping pemberian gefitinib pada pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mengalami mutasi EGFR di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang Tahun 2017-2020

Efek Samping	N (%)
Skin Rash	34 (53,97)
Stomatitis	1 (1,59)
Diarrhea	22 (34,92)

Pada penelitian ini didapatkan efek samping pada pemberian regimen terapi EGFR TKI gefitinib pada pasien kanker paru sel adenokarsinoma. Efek samping terbanyak yang didapatkan adalah *skin rash* yaitu pada 34 pasien (53,97%). Efek samping lain yaitu diare terdapat pada 22 pasien (34,92%) dan stomatitis pada 1 pasien (1,59%). Ringkasannya dapat dilihat pada **Tabel 5.5**.

5.2 Analisis Data

5.2.1 Hubungan Tingkat Kelangsungan Hidup Terhadap Umur, Jenis Kelamin, Riwayat Merokok, *Stage*, dan Mutasi EGFR

Berdasarkan waktu dari pertama kali regimen terapi diberikan hingga meninggalnya pasien atau berakhirnya penelitian, diperoleh hubungan tingkat kelangsungan hidup pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mendapat terapi EGFR TKI gefitinib terhadap umur, jenis kelamin, Riwayat merokok, *stage* kanker, dan exon yang mengalami mutasi. Analisis dilakukan menggunakan uji *chi square* dengan menggunakan aplikasi SPSS Versi 22. Hasil analisis tersebut dijelaskan pada **Tabel 5.6**.

Hasil analisis pada kategori umur diperoleh nilai p-value 1,567 yang berarti tidak ada perbedaan signifikan antar jenis kelamin terhadap tingkat kelangsungan hidup pasien kanker paru sel adenokarsinoma dengan terapi gefitinib. Seperti halnya pada kategori jenis kelamin yang memperoleh nilai p-value 0,263, kategori

riwayat merokok dengan nilai p-value 1,353, kategori stage kanker dengan nilai p-value 1,700, dan pada kategori Exon mutasi yaitu dengan nilai p-value 0,830.

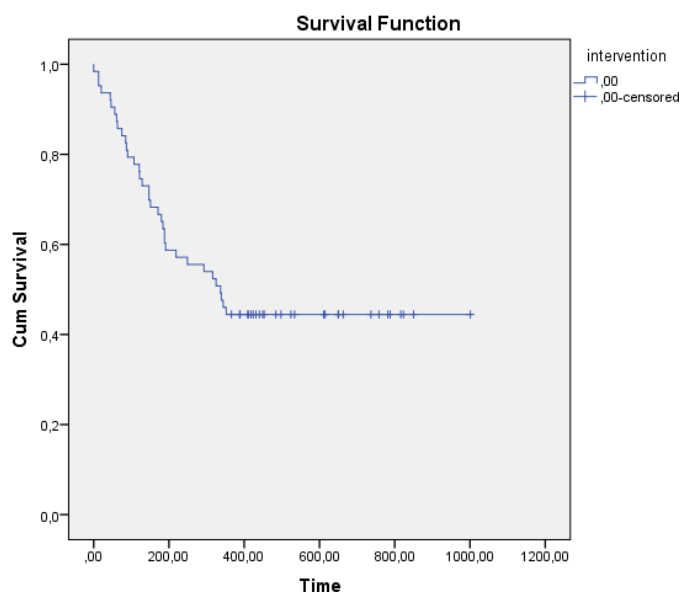
Tabel 5.6 Hasil Analisis *Chi Square* Hubungan Tingkat Kelangsungan Hidup Terhadap Umur, Jenis Kelamin, Riwayat Merokok, Stage, dan Exon Mutasi EGFR.

Karakteristik	Waktu Tahan Hidup		Total	%	Chi Square p-value
	<1 Tahun	>1 Tahun			
Umur, (n)					1,567*
• <40 Tahun		1	1	1,59	
• 40-60 Tahun	17	15	32	50,79	
• >60 Tahun	18	12	30	47,62	
Jenis Kelamin, (n)					0,263*
• Laki-laki	14	13	27	42,86	
• Perempuan	21	15	36	57,14	
Riwayat Merokok, (n)					1,353*
• Perokok Aktif	16	10	26	41,27	
• Perokok Pasif	9	11	20	31,75	
• Tidak Merokok	10	7	17	26,98	
Stage, (n)					1,700*
• IVA	22	13	35	55,56	
• IVB	13	15	28	44,44	
Mutasi EGFR, (n)					0,830*
• Exon 18	1		1	1,59	
• Exon 19	30	25	55	87,30	
• Exon 21	4	3	7	11,11	

*Nilai p-value >0,05 menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan antar variabel sedangkan nilai p-value <0,05 menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan antar variabel.

5.2.2 Hasil Analisis *Survival Rate* dengan Kurva Kaplan-Meier pada Pasien dengan Regimen Terapi Gefitinib

Pada penelitian ini diperoleh *survival rate* pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mendapat terapi gefitinib dengan menggunakan Kurva Kaplan-Meier. Berdasarkan kurva pada **Gambar 5.1** diperoleh rata-rata *survival time* 531 hari dengan MTT 337 hari.



Gambar 5.1 Kurva Kaplan-Meier pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mendapat terapi EGFR TKI Gefitinib periode Januari 2017 – Desember 2020

5.2.3 Perbandingan *Survival Rate* regimen terapi EGFR TKI Gefitinib, Afatinib, dan Erlotinib

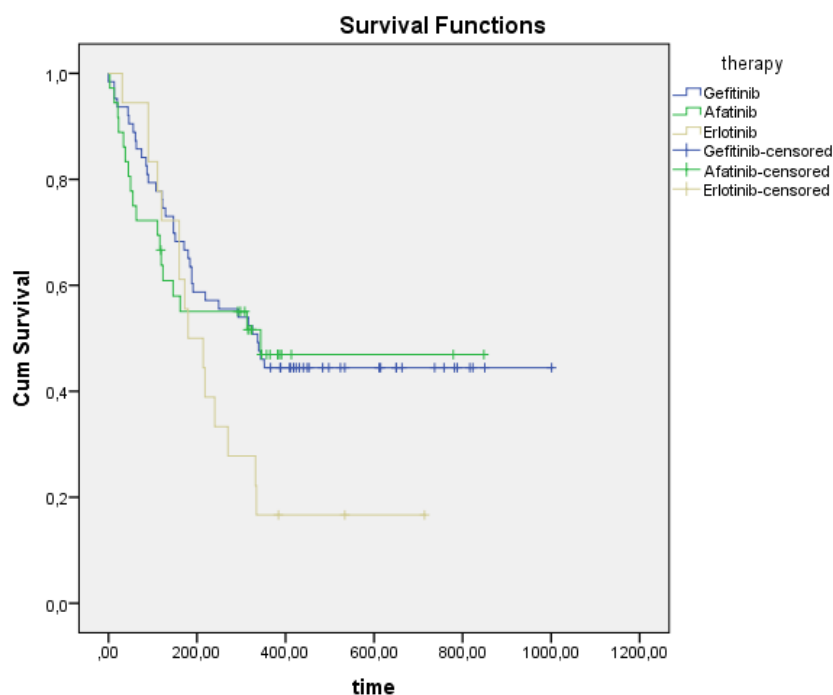
Pada penelitian ini diperoleh masa tengah tahan hidup (MTTH) dan angka tahan hidup 1 tahun (ATH) berdasarkan regimen terapi EGFR TKI yang diberikan.

Pada penelitian ini, pasien yang mendapat terapi gefitinib memiliki MTTH 337 hari dengan ATH 44,4%. Pada pasien yang mendapat terapi afatinib, diperoleh MTTH 334 hari dengan ATH 50,0%, sedangkan MTTH pasien yang diberikan terapi erlotinib adalah 180 hari dengan ATH 16,7%. *Overall survival rate* untuk ketiga regimen EGFR tersebut didapatkan MTTH 313 hari dengan ATH 1 tahun 41,9%.

Untuk ringkasnya dapat dilihat pada **Tabel 5.7**.

Tabel 5.7 Angka Tahan Hidup Pasien Kanker Paru Sel Adenokarsinoma yang Mendapat Terapi EGFR TKI Periode Januari 2017 – Desember 2020

Terapi	MTTH (hari)	ATH 1 Tahun	
		N	%
Gefitinib	337	28	44,4
Afatinib	334	18	50,0
Erlotinib	180	3	16,7
Overall	313	49	41,9



Gambar 5.2 Kurva Kaplan-Meier Perbandingan *Survival Rate* Regimen Terapi EGFR-TKI Gefitinib, Afatinib, dan Erlotinib periode Januari 2017 – Desember 2020 di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Pada penelitian ini pula dilakukan analisis *survival rate* dengan membandingkan regimen terapi EGFR TKI yaitu gefitinib, afatinib, dan erlotinib menggunakan kurva Kaplan-Meier. Kurva pada **Gambar 5.1** menunjukkan *survival rate* pasien dengan terapi gefitinib rata-rata 531 hari, pasien dengan terapi afatinib diperoleh rata-rata 456 hari, dan pasien dengan terapi erlotinib diperoleh rata-rata 270 hari.

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Karakteristik Pasien

Pada penelitian ini didapatkan data jumlah pasien kanker paru sel adenokarsinoma di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang yang mendapat terapi EGFR-TKI pada Januari 2017 – Desember 2020 adalah 117 pasien dengan distribusi pasien yaitu sebanyak 63 pasien (54%) mendapat terapi gefitinib, 36 pasien (27%) mendapat terapi afatinib, dan 18 pasien (21%) mendapat terapi erlotinib.

Rerata umur pasien pada penelitian ini adalah 60,3 tahun dengan usia termuda 34 tahun dan tertua 84 tahun. Pada penelitian ini, didapatkan terbanyak pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mendapat EGFR-TKI adalah usia >60 tahun. Insiden Kanker Paru Bukan Sel Kecil (KPKBSK) meningkat seiring bertambahnya usia; 60% terjadi pada pasien berusia >60 tahun, dan 30% hingga 40% terjadi pada pasien berusia >70 tahun (Asmis *et al.*, 2008).

Pada penelitian ini pasien berjenis kelamin perempuan lebih mendominasi dibandingkan pasien laki-laki. Penelitian menjelaskan bahwa wanita memiliki kerentanan yang lebih tinggi terhadap efek karsinogenik dari asap rokok meskipun tidak pada semua kasus. Selain itu, kejadian kanker paru pada wanita tidak pernah merokok jauh lebih tinggi dibandingkan dengan pria yang tidak pernah merokok.

Paparan lingkungan, genetik, faktor hormonal, dan infeksi virus juga memiliki peran dalam perkembangan penyakit kanker paru pada perempuan (Kligerman, 2011).

Pada penelitian ini 41,03% pasien merupakan perokok aktif. Merokok merupakan salah satu penyebab terjadinya kanker paru. Sekitar 10 hingga 15%

perokok aktif terkena kanker paru (Lubin *et al.*, 2007). Namun, pada penelitian Wakelee yang membandingkan karakteristik individu perokok dan tidak merokok dengan kejadian kanker paru disebutkan bahwa sekitar 10% kanker paru terjadi pada individu yang tidak pernah merokok. Juga pada penelitian sebelumnya, proporsi kanker paru sel adenokarsinoma (53-70%) adalah yang tertinggi pada individu yang tidak pernah merokok (Wakelee *et al.*, 2007).

Demikian pula pada sebaran stadium kanker pasien dalam penelitian ini sesuai dengan penelitian di Washington University yang melibatkan 6118 pasien, terdapat peningkatan yang signifikan pada proporsi kanker paru yang berada dalam stage IV yaitu dari 30% antara tahun 1990 dan 1999 menjadi 38% antara tahun 2000 dan 2005 (Morgensztern *et al.*, 2008). Pada penelitian ini hampir seluruh pasien kanker paru sel adenokarsinoma berada pada stage lanjut (IV) yaitu pada stage IVA 54,71% dan stage IVB 44,44% sedangkan pada stage IIIB hanya didapatkan pada 1 pasien (0,85%).

Berdasarkan mutasi EGFR, pada penelitian ini didapatkan mutasi terbanyak terjadi pada exon 19 dibandingkan dengan exon lainnya yaitu sekitar 66,67%. Mutasi pada EGFR umum terjadi pada delesi exon 19 dan substitusi L858R exon 21, terhitung sekitar 90% dari mutasi EGFR di KPKBSK (Rossel *et al.*, 2009).

6.2 Angka Tahan Hidup dan Faktor yang Mempengaruhi

Angka tahan hidup didapatkan berdasarkan waktu dari pemberian pertama terapi EGFR-TKI sampai pasien meninggal dunia atau saat penelitian dihentikan.

Ada banyak faktor yang mempengaruhi angka tahan hidup. Karakteristik pasien kanker berperan pada ketahanan hidup pasien, antara lain usia, jenis kelamin dan Riwayat merokok (Radzikowska *et al.*, 2002).

Penelitian oleh *American Lung Association* tahun 2010 Menyebutkan

bahwa umur pada saat diagnosis mempengaruhi prognosis kanker paru.

Peningkatan umur menyebabkan akumulasi zat-zat karsinogenik dalam tubuh dan kerusakan genetik. Selain itu, peningkatan umur menyebabkan penurunan

imunitas, penurunan perbaikan DNA dan menyebabkan ilangnya regulasi sel yang memfasilitasi terjadinya karsinogenesis dalam tubuh. Setiap kenaikan 10 tahun akan meningkatkan 30% risiko kematian (ALA, 2010). Pada penelitian ini tidak

terdapat kecenderungan semakin muda usia pasien maka angka tahan hidupnya semakin lama. Hal ini dapat disebabkan oleh distribusi pasien yang tidak merata, dimana sampel pasien golongan usia muda hanya didapatkan 1 pasien. Terlihat pada analisis statistik terhadap lama tahan hidup, usia tidak terdapat hubungan yang bermakna dengan lama tahan hidup.

Pada penelitian ini jenis kelamin perempuan cenderung lebih banyak dibandingkan laki-laki dan cenderung memiliki waktu tahan hidup <1 tahun.

Penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa jenis kelamin perempuan berkontribusi 28% dari seluruh kasus kanker adenokarsinoma dengan mutasi

EGFR. Ketahanan hidup perempuan juga disebutkan lebih lama dibandingkan laki-laki (Sutandyo *et al.*, 2019). Sama halnya dengan penelitian Radzikowska dkk.

yang menyebutkan perempuan dengan kanker paru menjadi faktor prognosis yang lebih baik dibandingkan dengan laki-laki dengan mempertimbangkan usia, histologi, perluasan penyakit, dan terapi yang diberikan (Radzikowska *et al.*, 2010).

Merokok telah disepakati sebagai salah satu penyebab kanker paru dan dianggap mempunyai peranan terhadap progresivitas tumor. Pada penelitian ini

Pasien perokok aktif cenderung lebih banyak yang memiliki waktu tahan hidup <1 tahun. Namun, begitu pula pada pasien yang tidak merokok. Sehingga secara statistik kemungkinan hasil yang diharapkan berbeda dengan faktanya bahwa

berdasarkan teori pasien yang tidak merokok memiliki waktu tahan hidup yang

lebih lama dibandingkan pasien perokok. Penelitian Nordquist dkk. menyebutkan merokok bukan merupakan prediktor independent dari peningkatan kelangsungan hidup (Nordquist *et al.*, 2004). Pada penelitian ini, setelah dilakukan analisis statistik riwayat merokok tidak didapatkan hubungan yang bermakna dengan waktu tahan hidup.

Pada penelitian ini hampir seluruh pasien berada pada stadium lanjut (IV) baik yang mendapatkan terapi Gefitinib, Afatinib, maupun Erlotinib. Fakta teori mengatakan bahwa faktor yang dianggap paling berpengaruh terhadap ketahanan hidup adalah stadium penyakit (Radzikowska *et al.*, 2004). Penelitian kanker di Inggris menyebutkan kelangsungan hidup 1 tahun pada pasien kanker paru tertinggi yaitu pada pasien dengan stadium awal (Stage I) 88% dan terendah pada pasien dengan stage IV yaitu 19% (Cancer Research UK, 2019). Namun, pada penelitian ini data statistik menunjukkan tidak didapatkannya hubungan yang bermakna yaitu dengan nilai $p > 0,05$ ($p = 1,70$).

Berdasarkan exon yang mengalami mutasi tidak didapatkan hubungan yang bermakna dengan waktu tahan hidup. Hal ini dapat terjadi karena jumlah sampel yang kurang memadai sehingga distribusi pasien tidak merata. Pada penelitian ini, mutasi terbanyak terjadi pada exon 19. Dan didapatkan pada pasien dengan mutasi exon 19 cenderung lebih banyak yang memiliki waktu tahan hidup < 1 tahun. Penelitian Wu dkk. dan Krawczyk dkk. menyebutkan tidak ada perbedaan antara *respon rate*, *progression-free survival* (PFS), dan *overall survival time* pada mutasi EGFR (Wu *et al.*, 2008 dan Krawczyk *et al.*, 2017). Hal ini bertentangan dengan penelitian oleh Zhu dkk., dan Jackman dkk., yang menyebutkan bahwa pasien KPKBSK dengan mutasi pada exon 19 memiliki ketahanan hidup yang lebih lama setelah diberi terapi Gefitinib atau Erlotinib dibandingkan pasien dengan mutasi exon 21 (Zhu *et al.*, 2008 dan Jackman *et al.*, 2006).

Dalam menampilkan hasil penelitian, peneliti menggunakan satuan hari sebagai satuan waktu. Pada penelitian ini pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mendapat terapi EGFR TKI Gefitinib memiliki MTTH 337 hari dengan ATH 1 tahun 44,4%. Gefitinib memiliki masa tengah tahan hidup yang lebih lama jika dibandingkan dengan terapi EGFR TKI lain yaitu Afatinib yang memiliki MTTH 334 hari dengan ATH 1 tahun 50,0% dan Erlotinib yang memiliki MTTH 180 hari dengan ATH 1 Tahun 16,7%. Meskipun jika dilihat dari angka tahan hidup 1 tahun didapatkan terbesar pada pasien dengan terapi Afatinib. Pada analisis survival rate pasien, Gefitinib memiliki *survival rate* lebih tinggi dibandingkan dengan terapi EGFR TKI lain yaitu 531 hari. Pasien dengan terapi afatinib diperoleh *survival rate* 456 hari dan pasien dengan terapi erlotinib diperoleh *survival rate* 270 hari. Pada penelitian Wulandari dkk. disebutkan bahwa Gefitinib sebagai lini pertama menghasilkan respon objektif yang baik terutama pada pasien KPKBSK yang mengalami mutasi EGFR positif di RSUD Dr. Soetomo dengan median PFS 8,3 bulan (95% CI: 6,50 – 10,2) dan median *overall survival* (OS) 16 bulan (95% CI: 11,9 – 20,2) (Wulandari *et al.*, 2018). Penelitian oleh Sutandyo dkk. dan Yang dkk. menyatakan bahwa Gefitinib, Erlotinib, dan Afatinib memiliki efektivitas yang sama pada pasien kanker paru sel adenokarsinoma stadium lanjut dengan mutasi EGFR positif (Sutandyo *et al.*, 2019 dan Yang *et al.*, 2017). Berbeda halnya dengan penelitian Sari dkk. yang menyebutkan bahwa Afatinib memiliki PFS yang lebih lama (448 hari atau 14,7 bulan; 95% CI = 12 – 17,4 bulan; $p = 0,002$) dibandingkan dengan Gefitinib (334 hari atau 11,3 bulan; 95% CI = 8,4 – 14,3 bulan) (Sari *et al.*, 2019). Namun demikian, pada penelitian ini tidak terdapat hubungan yang bermakna antara masa tahan hidup dengan terapi EGFR TKI yang diberikan ($p=0,187$).

6.3 Efek Samping Target Terapi

Pada penelitian ini efek samping yang sering terjadi pada gefitinib adalah ruam (53,97%) dan diare (34,92%). Hal ini serupa dengan penelitian Wulandari dkk., yang menyebutkan bahwa efek samping yang paling umum pada pasien gefitinib adalah ruam pada 52 (82%) pasien dan diare pada 29 (46%) pasien (Wulandari *et al.*, 2018). Hal ini didukung oleh penelitian lain yang menyatakan profil efek samping pada gefitinib secara umum sering terjadi ruam kulit (85,06%) dan diare (54%) dan efek samping yang sering menyebabkan kematian yaitu penyakit paru interstitial (1,3%) (Sari *et al.*, 2019).

6.4 Implikasi terhadap Bidang Kedokteran

Melalui penelitian ini diharapkan dapat menjadi informasi bagi tenaga kesehatan dan masyarakat tentang angka tahan hidup pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mendapat terapi EGFR TKI gefitinib di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Penelitian perlu dilaksanakan dengan jumlah sampel yang lebih besar agar meminimalisir bias dan mendapatkan hasil yang lebih akurat.

6.5 Keterbatasan Penelitian

Kendala yang dihadapi pada penelitian ini yang tidak bisa dihindari oleh peneliti adalah data yang diperoleh sangat bergantung pada kelengkapan rekam medis. Beberapa rekam medis tidak ditemukan data-data yang lengkap. Hal ini mengakibatkan keterbatasan dimana jumlah sampel yang diperoleh tidak memadai untuk semua kelompok sehingga dapat menimbulkan kemungkinan bias.

BAB 7**KESIMPULAN DAN SARAN****7.1 Kesimpulan**

Kesimpulan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Angka tahan hidup 1 tahun pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mendapat terapi EGFR TKI Gefitinib adalah 44,4%.
2. Berdasarkan karakteristik pasien, kejadian kanker paru sel adenokarsinoma yang mengalami mutasi EGFR paling banyak terjadi pada perempuan, usia lebih dari 60 tahun, riwayat perokok aktif, stadium lanjut, dan mutasi pada exon 19.
3. Gefitinib memiliki rata-rata masa tahan hidup lebih tinggi dibandingkan erlotinib dan afatinib.
4. Efek samping yang paling sering terjadi pada pasien kanker paru sel adenokarsinoma yang mendapat terapi gefitinib adalah ruam kulit.

7.2 Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel tiap kelompok yang lebih banyak untuk melihat hubungan antara tingkat kelangsungan hidup pasien adenokarsinoma yang mendapat terapi EGFR TKI dengan usia, jenis kelamin, riwayat merokok, stadium, dan mutasi exon.

DAFTAR PUSTAKA

American Lung Association.2010. State of lung disease in diverse communities 2010. Washington, DC: American Lung Association

Asmis, T. R., Ding, K., Seymour, L., Shepherd, F. A., Leighl, N. B., Winton, T. L., ... & Goss, G. D.2008. Age and comorbidity as independent prognostic factors in the treatment of non-small-cell lung cancer: a review of National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group trials. *Journal of Clinical Oncology*, 26(1), 54-59.

Bilello, K.S., Murin, S. and Matthay, R.A.,2002. Epidemiology, etiology, and prevention of lung cancer. *Clinics in chest medicine*, 23(1), pp.1-25.

Botting GM, Rastogi I, Chhabra G, Nlend M, Puri N., 2015. Mechanism of resistance and novel targets mediating resistance to EGFR and c-met tyrosine Kinase inhibitors in non-small cell lung cancer. *PLoS One*. 2015;10: e0136155.

Cancer Research UK. 2019. Lung Cancer Survival Statistic, Cancer Research UK

Chan BA, Hughes BGM., 2015. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future *Transl Lung Cancer Res*; 4(1): 36-54.

Ettinger, D.S., Wood, D.E., Aisner, D.L., Akerley, W., Bauman, J., Chirieac, L.R., D'Amico, T.A., DeCamp, M.M., Dilling, T.J., Dobelbower, M. and Doebele, R.C., 2017. Non-small cell lung cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 15(4), pp.504-535.

Fisch, M.J. and Bruera, E. eds., 2003. Handbook of advanced cancer care. Cambridge University Press.

Jackman, D. M., Yeap, B. Y., Sequist, L. V., Lindeman, N., Holmes, A. J., Joshi, V. A., ... & Jänne, P. A. (2006). Exon 19 deletion mutations of epidermal growth factor receptor are associated with prolonged survival in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib or erlotinib. *Clinical Cancer Research*, 12(13), 3908-3914

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2017. PANDUAN PENATALAKSANAAN KANKER PARU. Komite Penanggulangan Kanker Nasional.

Kim, Y., Lee, S.H., Ahn, J.S., Ahn, M.J., Park, K. and Sun, J.M., 2019. Efficacy and safety of afatinib for EGFR-mutant non-small cell lung cancer, compared with gefitinib or erlotinib. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*, 51(2), p.502.

Kirsh, M. M., Tashian, J., & Sloan, H.1982. Carcinoma of the lung in women. *The Annals of thoracic surgery*, 34(1), 34-39

Krawczyk, P., Kowalski, D. M., Ramlau, R., Kalinka Warzocha, E., Winiarczyk, K., Stencel, K., ... & Krzakowski, M. 2017. Comparison of the effectiveness of erlotinib, gefitinib, and afatinib for treatment of non-small cell lung cancer in patients with common and rare EGFR gene mutations. *Oncology letters*, 13(6), 4433-4444

Kligerman, S., & White, C. 2011. Epidemiology of lung cancer in women: risk factors, survival, and screening. *American journal of roentgenology*, 196(2), 287-295.

Longo, D., 2013. *Harrison's hematology and oncology*, 2e. McGraw-Hill Education.

Lubin, J. H., Caporaso, N., Wichmann, H. E., Schaffrath-Rosario, A., & Alavanja, M. C. 2007. Cigarette smoking and lung cancer: modeling effect modification of total exposure and intensity. *Epidemiology*, 639-648.

Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al .2010. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 362: 2380-2388.

Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. 2010: Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 11: 121-128.

Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al 2009: Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361: 947-957.

Morgensztern D, Goodgame B, Baggstrom M, et al. 2008. The effect of FDG-PET on the stage distribution of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*;3: 135-139

Nordquist, L. T., Simon, G. R., Cantor, A., Alberts, W. M., & Bepler, G. 2004. Improved survival in never-smokers vs current smokers with primary adenocarcinoma of the lung. *Chest*, 126(2), 347-351

Peters, S., Zimmermann, S. and Adjei, A.A., 2014. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: comparative pharmacokinetics and drug-drug interactions. *Cancer treatment reviews*, 40(8), pp.917-926.

Putora PM, Schneider T, Rodriguez R, Fru'h M., 2012. Targeted therapy in non-small cell lung cancer. *Breathe*; 8 (3): 207-215207.

Radzikowska, E., Głaz, P., & Roszkowski, K. 2002. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Annals of oncology*, 13(7), 1087-1093

Rahman AF, Korashy HM, Kassem MG. 2014. Gefitinib. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*; 39:239-64.

Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. 2012: Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13: 239-246.

Rosell R, Moran T, Queralt C, Porta R, Cardenal F, Camps C, et al. 2009. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 361(10):958–67. doi: 10.1056/NEJMoa0904554

Sari, S. et al. 2019. 'Effectiveness of Afatinib and Gefitinib in Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations in Indonesia: Observational Studies with Retrospectives',

Sharma SV, Bell DW, Settleman J, Haber DA. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 169–81.

Supriadi, K., 2014. Angka tahan hidup pasien kanker paru kelompok bukan sel kecil non skuamosa yang mendapat terapi target Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosin Kinase Inhibitor dan yang mendapat kemoterapi lini pertama di Rumah Sakit Persahabatan= The survival rate of non-squamous by non-small cell lung carcinoma patients who are given by target therapy Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosin Kinase Inhibitors and those given by first line chemotherapy treatment at Persahabatan Hospital.

Sutandyo, N., Hanafi, A., & Jayusman, M. 2019. Comparison of effectiveness of Gefitinib, Erlotinib, and Afatinib in advanced non-small cell lung cancer patients with EGFR mutation positive in Indonesian population. *Chinese Journal of Lung Cancer*, 22(9), 562

Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. 2005. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa survival evaluation in lung cancer). *Lancet*; 366:1527–37.

Torre, L.A., Siegel, R.L. and Jemal, A., 2016. Lung cancer statistics. In *Lung cancer and personalized medicine* (pp. 1-19). Springer, Cham.

Tsimberidou AM. 2015. Targeted therapy in cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*; 76(6): 1113–1132.

Upeksha, A., 2015. Hubungan Antara Ekspresi P53 Dan Ki67 Dengan Berbagai Jenis Histopatologi Biopsi Bronkus Pada Kasus Kanker Paru Primer (Doctoral dissertation, Universitas Brawijaya).

Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, Holmberg L, Yong LC, Kolonel LN, Gould MK, et al. 2007. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol*; 25:472–478

Wu, S. G., Chang, Y. L., Hsu, Y. C., Wu, J. Y., Yang, C. H., Yu, C. J., ... & Yang, P. C. 2008. Good response to gefitinib in lung adenocarcinoma of complex epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations with the classical mutation pattern. *The oncologist*, 13(12), 1276-1284

Wulandari, L., Febriani, A., Fatmawati, F. and Soegiarto, G., 2018. Evaluation of Patients with Lung Cancer Treated with Epidermal Growth Factor Receptor–Tyrosine Kinase Inhibitor. *Asian Journal of Oncology*, 4(02), pp.048-053.

Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. 2013. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res*; 19:2240–7.

Yoneda, K., Imanishi, N., Ichiki, Y. and Tanaka, F., 2019. Treatment of non-small cell lung cancer with Egfr-mutations. *Journal of UOEH*, 41(2), pp.153-163.

Zhang, J., Li, J., Xiong, S., He, Q., Bergin, R.J., Emery, J.D., IJzerman, M.J., Fitzmaurice, C., Wang, X., Li, C. and Zhu, F., 2021. Global burden of lung cancer: implications from current evidence

Zhu, J. Q., Zhong, W. Z., Zhang, G. C., Li, R., Zhang, X. C., Guo, A. L., ... & Wu, Y. L. 2008. Better survival with EGFR exon 19 than exon 21 mutations in gefitinib-treated non-small cell lung cancer patients is due to differential inhibition of downstream signals. *Cancer letters*, 265(2), 307-317

Zhou C, Wu YL, Chen G et al. 2011. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 12: 735-742.

Lampiran 1. Analisis Survival Rate EGFR-TKI dengan Kurva Kaplan-Meier

Case Processing Summary

therapy	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
Gefitinib	63	35	28	44,4%
Afatinib	36	18	18	50,0%
Erlotinib	18	15	3	16,7%
Overall	117	68	49	41,9%

Means and Medians for Survival Time

therapy	Mean ^a				Median		
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound
Gefitinib	531,444	53,840	425,918	636,971	337,000	58,388	222,559
Afatinib	456,774	65,016	329,344	584,205	344,000	.	.
Erlotinib	270,222	50,237	171,758	368,687	180,000	44,548	92,686
Overall	493,909	39,957	415,594	572,224	313,000	52,016	211,048

Means and Medians for Survival Time

therapy	Median ^a	
	95% Confidence Interval	
	Upper Bound	
Gefitinib	451,441	
Afatinib	.	
Erlotinib	267,314	
Overall	414,952	

Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,348	2	,187
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,594	2	,451
Tarone-Ware	2,280	2	,320

Lampiran 2. Hubungan Karakteristik Pasien dengan Kesintasan 1 Tahun

a. Usia

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Jenis Kelamin * Angka Tahan Hidup	63	100,0%	0	0,0%	63	100,0%

Umur * Angka Tahan Hidup Crosstabulation

Count

		Angka Tahan Hidup		Total
		<1 Tahun	>1 Tahun	
Umur	<40	0	1	1
	40-60	17	15	32
	>60	18	12	30
Total		35	28	63

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	1,567 ^a	2	,457
Likelihood Ratio	1,940	2	,379
Linear-by-Linear Association	,806	1	,369
N of Valid Cases	63		

a. 2 cells (33,3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,44.

b. Jenis Kelamin

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Jenis Kelamin * Angka Tahan Hidup	63	100,0%	0	0,0%	63	100,0%

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Jenis Kelamin * Angka Tahan Hidup	63	100,0%	0	0,0%	63	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	,263 ^a	1	,608		
Continuity Correction ^b	,066	1	,798		
Likelihood Ratio	,262	1	,609		
Fisher's Exact Test				,620	,399
Linear-by-Linear Association	,258	1	,611		
N of Valid Cases	63				

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 12,00.

b. Computed only for a 2x2 table

c. Riwayat Merokok

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Riwayat Merokok * Angka Tahan Hidup	63	100,0%	0	0,0%	63	100,0%

Riwayat Merokok * Angka Tahan Hidup Crosstabulation

Count		Angka Tahan Hidup		Total
		<1 Tahun	>1 Tahun	
Riwayat Merokok	Perokok Aktif	16	10	26
	Perokok Pasif	9	11	20
	Tidak Merokok	10	7	17
Total		35	28	63

Riwayat Merokok * Angka Tahan Hidup Crosstabulation

		Angka Tahan Hidup		Total
		<1 Tahun	>1 Tahun	
Riwayat Merokok	Perokok Aktif	16	10	26
	Perokok Pasif	9	11	20
	Tidak Merokok	10	7	17
Total		35	28	63

d. Stage

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Stage * Angka Tahan Hidup	63	100,0%	0	0,0%	63	100,0%

Stage * Angka Tahan Hidup Crosstabulation

		Angka Tahan Hidup		Total
		<1 Tahun	>1 Tahun	
Stage	IVA	22	13	35
	IVB	13	15	28
Total		35	28	63

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	1,700 ^a	1	,192	,213	,147
Continuity Correction ^b	1,100	1	,294		
Likelihood Ratio	1,704	1	,192		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	1,673	1	,196		
N of Valid Cases	63				

a. 0 cells (,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 12,44.

b. Computed only for a 2x2 table

e. Exon Mutasi

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Exon Mutasi * Angka Tahan Hidup	63	100,0%	0	0,0%	63	100,0%

Exon Mutasi * Angka Tahan Hidup Crosstabulation

Count		Angka Tahan Hidup		Total
		<1 Tahun	>1 Tahun	
Exon Mutasi	Exon 18	1	0	1
	Exon 19	30	25	55
	Exon 21	4	3	7
Total		35	28	63

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	,830 ^a	2	,660
Likelihood Ratio	1,205	2	,547
Linear-by-Linear Association	,060	1	,807
N of Valid Cases	63		

a. 4 cells (66,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,44.