

**Analisis Hubungan Lokasi Tumor berdasarkan CT-Scan Toraks dengan
Kejadian Mutasi *Epidermal Growth Faktor Reseptor* (EGFR) pada Pasien
Adenokarsinoma Paru di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang**

Tugas Akhir

Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh:

Khansa Nabila

185070107111024

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
PROGRAM SARJANA FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2021**

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

Analisis Hubungan Lokasi Tumor berdasarkan CT-Scan Toraks dengan Kejadian Mutasi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) pada Pasien Adenokarsinoma Paru di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Oleh :

Khansa Nabila

NIM. 185070107111024

Telah diuji pada

Hari: Rabu

Tanggal: 24 November 2021

Dinyatakan lulus oleh:

Penguji I:



Prof. Dr. dr. Yuyun YueniwatiPrabowowati Wadjib, M.Kes, Sp.Rad(K)

NIP. 196810311996012001

Pembimbing-I/Penguji II



dr. Dini Rachma Erawati, Sp.Rad(K)

NIP. 2013027701092001

Pembimbing-II/Penguji III



dr. Andhika Yudistira, Sp.OT(K)

NIP. 198305102009121002

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 : Khansa Nabila

NIM : 185070107111024

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, 24 Desember 2021
Yang membuat pernyataan,



Khansa Nabila
NIM. 185070107111024

Analisis Hubungan Lokasi Tumor Berdasarkan CT-Scan Toraks dengan Kejadian Mutasi *Epidermal Growth Factor Reseptor* (EGFR) Pada Pasien Adenokarsinoma Paru di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Khansa Nabila, dr. Dini Rachma Erawati, Sp.Rad(K), dr. Andhika Yulistira, Sp.OT(K)

ABSTRAK

Kanker paru merupakan jenis kanker dengan jumlah terbanyak sekaligus jenis kanker penyebab kematian nomor satu di dunia. Jumlah kasus kanker paru di Indonesia pada tahun 2018 mencapai 348.809, dimana sebanyak 207.210 kasus merupakan kasus kematian akibat kanker paru. Adenokarsinoma adalah jenis kanker paru yang paling sering muncul hingga mencapai 40% dari total kasus kanker paru. Adenokarsinoma biasanya ditemukan di bagian perifer dari paru (pleura, diafragma, dan pericardium). Pada pasien dengan adenokarsinoma paru seringkali ditemukan adanya mutasi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR). Oleh karena itu, salah satu terapi untuk pasien dengan adenokarsinoma paru adalah dengan memberikan EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI). Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan Lokasi Tumor berdasarkan CT Scan Toraks dengan Mutasi *Epidermal Growth Factor Reseptor* (EGFR) pada Pasien Adenokarsinoma Paru di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Penelitian ini merupakan penelitian cross-sectional dengan menggunakan data sekunder hasil CT-scan toraks serta pemeriksaan imunohistokimia pasien. Data yang didapatkan sebanyak 76 data rekam medis yang dapat dianalisis dengan analisis statistik bivariat (*Chi-square*) dan analisis multivariat (Uji Regresi Logistik biner). Hasil yang diperoleh bahwa kategori lokasi tumor dalam hal ini sentral, perifer, dan campuran (sentral, perifer) tidak memiliki hubungan dengan mutasi EGFR pada pasien adenokarsinoma paru. Hal itu dibuktikan dengan uji chi square diperoleh nilai $p=0.936$ yang berarti tidak ditemukan perbedaan yang signifikan antara lokasi tumor dengan mutasi EGFR.

Kata kunci : Adenokarsinoma paru, mutasi EGFR, lokasi tumor, CT-scan

Analysis of Correlation between Tumor Location Based on Thoracic CT Scan with The Incidence of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations in Lung Adenocarcinoma Patients at RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Khansa Nabila, dr. Dini Rachma Erawati, Sp.Rad(K), dr. Andhika Yudistira, Sp.OT(K)

ABSTRACT

Lung cancer is the most common type of cancer and the number one cause of death in the world. In 2018 the number of lung cancer cases in Indonesia reached 348,809, of which 207,210 cases were deaths from lung cancer. Adenocarcinoma is the most common type of lung cancer, accounting for 40% of all lung cancer cases. Adenocarcinoma is usually found in the periphery of the lung (pleura, diaphragm, and pericardium). In patients with lung adenocarcinoma, Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) mutations are often found. Therefore, one of the therapies for patients with lung adenocarcinoma is to give EGFR tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKI). This study aims to analyze the relationship between tumor location based on chest CT scan with mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung adenocarcinoma patients at Dr. Saiful Anwar Malang. This study is a cross-sectional study using secondary data from a chest CT scan and immunohistochemical examination of patients. The data obtained were 76 medical record data which could be analyzed by bivariate statistical analysis (Chi-square) and multivariate analysis (binary logistic regression test). The results obtained that the category of tumor location in this case central, peripheral, and mixed (central, peripheral) had no association with EGFR mutations in lung adenocarcinoma patients. This was evidenced by the chi square test, which obtained p value = 0.936, which means that it did not find a significant difference between tumor mutations and EGFR mutations.

Keywords : Lung adenocarcinoma, EGFR mutation, tumor location, CT-Scan



Daftar Isi

JUDUL.....	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT.....	vii
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan.....	5
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Manfaat Akademis.....	6
1.4.2 Manfaat Praktis.....	6
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Adenokarsinoma Paru.....	7
2.1.1 Temuan CT-Scan Toraks Kontras.....	9
2.1.2 Temuan Molekuler.....	11
2.2 Diagnosis Adenokarsinoma Paru.....	13
2.3 Epidermal Growth Faktor Receptor.....	18
2.3.1 Tatalaksana Adenokarsinoma Paru.....	20
BAB 3 KERANGKA KONSEP PENELITIAN DAN HIPOTESIS.....	23
3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	23
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep Penelitian.....	24
3.3 Hipotesis Penelitian.....	24
3.3.1 Ho (Hipotesis nol).....	25
3.3.2 H1 (Hipotesis alternatif).....	25
BAB 4 METODE PENELITIAN.....	26
4.1 Desain Penelitian.....	26
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	26
4.2.1 Tempat Penelitian.....	26

4.2.2 Waktu Penelitian.....	26
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian.....	26
4.3.1 Populasi Target.....	26
4.3.2 Populasi Sumber.....	26
3.3.2 Sampel Penelitian.....	27
4.4 Variabel Penelitian.....	28
4.5 Bahan dan Alat Penelitian.....	28
4.6 Definisi Operasional Variabel.....	28
4.9 Jadwal Kegiatan Penelitian.....	32
4.10 Analisis Data.....	33
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA.....	34
5.1 Hasil Penelitian.....	34
5.2 Analisis Data.....	36
BAB 6 PEMBAHASAN.....	39
6.1 Hubungan Lokasi Tumor Paru dan Lokasi Lobus berdasarkan CT-Scan Toraks dengan Kejadian Mutasi EGFR Pada Adenokarsinoma Paru.....	39
6.2 Implikasi di Bidang Kedokteran.....	43
6.3 Keterbatasan Penelitian.....	44
BAB 7 PENUTUP.....	45
7.1 Kesimpulan.....	45
7.2 Saran.....	45
DAFTAR PUSTAKA.....	46
LAMPIRAN.....	48

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Adenokarsinoma berdasarkan Histopatologi Beserta Temuan Radiologi dan Temuan Molekuler.....	9
Tabel 2.2	Skala T pada Sistem TNM.....	16
Tabel 2.3	Skala N pada Sistem TNM.....	16
Tabel 2.4	Skala M pada Sistem TNM.....	17
Tabel 2.5	Pengelompokkan Stadium pada Sistem TNM.....	17
Tabel 4.1	Definisi Operasional.....	28
Tabel 4.2	Jadwal Kegiatan Penelitian.....	32



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Adenokarsinoma in situ tidak berlendir dengan pola pertumbuhan lepidik dan fibrosis pada jaringan parenkim	8
Gambar 2.2	Adenokarsinoma invasif dengan pola pertumbuhan asinar (kanan) dan pola pertumbuhan solid (kiri) bersama dengan sitologi sel fokal jernih (kiri atas)	8
Gambar 2.3	Adenokarsinoma in situ dengan ground glass nodule	10
Gambar 2.4	Nodul adenokarsinoma di bagian perifer dengan tipe spiculated margin	11
Gambar 2.5	Mekanisme Kerja Obat EGFR-TKI	22
Gambar 3.1	Kerangka Konsep Penelitian	23
Gambar 4.1	Alur Penelitian	32
Gambar 5.1	Temuan Hasil CT-Scan Toraks Kontras Adenokarsinoma Paru pada Bagian Perifer Paru dan Lobus Inferior	35
Gambar 5.2	Temuan Hasil CT-Scan Toraks Kontras Adenokarsinoma Paru pada Bagian Campuran (Sentral, perifer) Paru dan Lobus Inferior	35

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Analisis Data.....	48
Lampiran 2. Lembar Bukti Kelayakan Etik.....	59
Lampiran 3. Surat Keterangan Bebas Plagiasi.....	60



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker paru merupakan jenis kanker dengan jumlah terbanyak di seluruh dunia. Menurut *Global Cancer Observatory* (GCO) pada tahun 2020, jumlah penderita kanker paru mencapai 2.206.771 kasus di seluruh dunia. Berdasarkan data dari GCO, pada tahun 2020, di Indonesia, kanker paru menempati urutan ketiga setelah kanker payudara dan kanker serviks.

Jumlah kasus kanker paru di Indonesia pada tahun tersebut mencapai 396.914, dimana sebanyak 234.511 kasus merupakan kasus kematian akibat kanker paru (GCO, 2021). Berdasarkan data tersebut, dapat dikatakan bahwa kanker paru merupakan penyakit keganasan yang perlu diperhatikan agar jumlah penderita kanker paru tidak bertambah.

World Health Organization (WHO) membagi kanker paru menjadi dua jenis utama yaitu Kanker Paru jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) dan Kanker Paru jenis Karsinoma Sel Kecil (KPKSK). Sekitar 80% hingga 85% dari jenis kanker paru adalah KPKBSK. WHO membagi KPKBSK menjadi dua jenis utama yaitu nonskuamosa dan karsinoma sel skuamosa. Kemudian KPKBSK jenis nonskuamosa dikelompokkan kembali dengan pengelompokkan yang spesifik yaitu adenokarsinoma, karsinoma sel besar, dan jenis sel lainnya. Pembagian tersebut digolongkan berdasarkan jenis sel pada temuan histologi dan dikelompokkan bersama sebagai KPKBSK dikarenakan terapi dan prognosisnya seringkali serupa (Ettinger, et al., 2017).

Adenokarsinoma adalah jenis KPKBSK yang paling sering muncul hingga mencapai 40% dari total kasus kanker paru (Myers & Wallen, 2020).

Adenokarsinoma biasanya ditemukan di bagian perifer dari paru (pleura, diafragma, dan pericardium) sebelum menyebar ke seluruh tubuh.

Adenokarsinoma merupakan kanker khas dengan bentuk formasi kelenjar dan kecenderungan ke arah pembentukan konfigurasi papiler.

Adenokarsinoma dapat menghasilkan zat seperti lendir dan sering tumbuh dari jaringan fibrosis paru.

Kanker paru telah menjadi salah satu jenis tumor pada manusia yang paling sering terjadi dan kebiasaan merokok dikenal sebagai penyebab utama dari kejadian kanker paru. Kanker paru juga dinyatakan sebagai jenis kanker yang paling banyak menyebabkan kematian pada pria. Namun, pada penelitian terkini telah ditemukan pergeseran tren, jumlah kanker paru secara signifikan juga meningkat pada wanita dan orang yang tidak merokok, khususnya kanker paru jenis KPKBSK. Pada penelitian sebelumnya, telah ditemukan bahwa KPKBSK tidak hanya dipengaruhi oleh faktor perilaku melainkan juga faktor genetik dan hormonal (Rodriguez-Lara, et al., 2018).

Pada dekade terakhir, telah ditemukan suatu kemajuan pada bidang kanker paru yaitu diagnosis dan pengobatan kanker bersifat personal menyesuaikan keadaan genetik dari masing-masing pasien, di mana keputusan terapeutik didasarkan pada karakteristik histologis dan genetik tumor pasien. Hal tersebut berkaitan dengan ditemukannya mutasi genetik pada pasien kanker paru, yaitu mutasi gen *Epidermal Growth Faktor Receptor* (EGFR) yang terletak pada domain tirosin kinase (Grigoriu, et al., 2015).

EGFR merupakan reseptor transmembran pada protein tirosin kinase yang diekspresikan pada jaringan epitel normal, jaringan mesenkim, dan jaringan neurogenik. Ekspresi yang berlebihan dari EGFR terbukti terlibat dalam patogenesis dari keganasan yang diderita manusia. Mutasi EGFR umumnya terdeteksi pada adenokarsinoma dan terjadi paling banyak pada ras asia (Inamura, 2017).

Pada adenokarsinoma paru ditemukan sebuah revolusi pengobatan dengan adanya temuan mutasi EGFR. Mutasi EGFR memiliki sensitivitas terhadap terapi *Tyrosine Kinase Inhibitors* (TKIs) generasi pertama dengan tingkat respons terhadap TKIs mencapai lebih dari 70%. Sehingga pada pengobatan lini pertama adenokarsinoma paru, mendeteksi mutasi EGFR sangat penting karena EGFR *tyrosin kinase inhibitors* (EGFR-TKIs) dapat menargetkan mutasi spesifik dalam gen EGFR, dan telah menghasilkan hasil yang lebih baik pada pasien adenokarsinoma paru (Zhe, et al., 2019).

Biopsi telah menjadi standar baku emas untuk memperoleh sampel histologi dan sitologi untuk pemeriksaan molekuler lanjutan yang dapat mendeteksi kejadian mutasi genetik pasien kanker paru termasuk kejadian mutasi EGFR. Namun, dalam berbagai studi menyatakan bahwa biopsi pada bagian paru dapat mengakibatkan berbagai efek samping yang tidak diinginkan seperti pneumotoraks, emboli paru, pendarahan paru, bahkan berpotensi untuk terjadi metastasis dari kanker tersebut (Wang, et al., 2019).

Pada kanker paru, pemeriksaan diagnostik yang dilakukan secara rutin adalah *Computed Tomography Scan* (CT-Scan). CT-scan menjadi pemeriksaan non-invasif yang dianggap paling efektif dan ekonomis untuk menegakkan diagnosis kecurigaan tumor paru, mengevaluasi tumor paru,

dan menjadi dasar penatalaksanaan lebih lanjut terhadap tumor paru.

Menurut Kemenkes, CT-scan toraks dengan kontras merupakan pemeriksaan yang penting untuk menentukan status stadium kanker paru, dimana nantinya status stadium akan digunakan untuk menentukan pilihan terapi dan pemantauan pengobatan pasien. Pada hasil CT-scan toraks pasien adenokarsinoma, akan terlihat lokasi tumor paru serta karakteristik tumor seperti adanya *ground glass nodule*, kavitasi, kalsifikasi, dan atenuasi (Silverman, 2012).

Pada penelitian ini, dilakukan analisis hubungan antara lokasi tumor sebagai karakteristik dari adenokarsinoma paru dengan kejadian mutasi EGFR. Hasil dari penelitian diharapkan dapat menjadi rujukan untuk memprediksi terjadinya mutasi EGFR berdasarkan lokasi tumor adenokarsinoma yang ditemukan pada hasil CT-Scan toraks.

Penelitian terkait hubungan lokasi tumor paru berdasarkan CT-scan toraks dengan kejadian mutasi EGFR pada pasien dengan adenokarsinoma sudah pernah dilakukan sebelumnya, namun terkait kategori lokasi diukur berdasarkan lobus yang terinfeksi tumor. Pada penelitian tersebut disimpulkan bahwa, kebanyakan adenokarsinoma dengan mutasi EGFR L858R terletak pada lobus bagian atas. Sedangkan adenokarsinoma dengan mutasi EGFR delesi axon 19 dan gen *wild-type* lebih banyak ditemukan pada lobus paru bagian bawah (Tseng, et al., 2016).

Keunggulan dari penelitian ini dibandingkan dengan penelitian sebelumnya adalah lokasi tumor dikategorikan menjadi tiga bagian yang lebih spesifik yaitu sentral, perifer, dan campuran (sentral, perifer). Penentuan lokasi tumor sebagai bagian dari karakteristik kanker paru diharapkan bisa menjadi rujukan untuk memprediksi kejadian mutasi EGFR

pada pasien adenokarsinoma paru, sehingga dapat diberikan terapi yang sesuai untuk pasien. Atas dasar pemikiran tersebut, melalui penelitian ini diharapkan dapat ditemukan hubungan antara lokasi tumor paru berdasarkan CT-scan toraks dengan kejadian mutasi EGFR pada adenokarsinoma paru.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana hubungan lokasi tumor berdasarkan CT-scan toraks dengan kejadian mutasi EGFR pada adenokarsinoma paru?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan lokasi tumor berdasarkan CT-scan toraks dengan kejadian mutasi *Epidermal Growth Faktor Reseptor* (EGFR) pada adenokarsinoma paru.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui pola lokasi tumor adenokarsinoma paru berdasarkan pemeriksaan CT-Scan toraks
2. Mengetahui pola lokasi lobus adenokarsinoma paru berdasarkan pemeriksaan CT-Scan toraks
3. Mengetahui kejadian mutasi EGFR pada adenokarsinoma paru
4. Menganalisis hubungan lokasi tumor adenokarsinoma paru dengan kejadian mutasi EGFR
5. Menganalisis hubungan lokasi lobus adenokarsinoma paru dengan kejadian mutasi EGFR

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

1. Sebagai sarana untuk mengembangkan diri dalam meningkatkan pengetahuan serta pengalaman untuk melakukan penelitian tentang hubungan lokasi tumor paru berdasarkan *CT-scan toraks* dengan mutasi *Epidermal Growth Faktor Reseptor (EGFR)* pada adenokarsinoma paru di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.
2. Sebagai referensi untuk dilakukannya penelitian lain yang berhubungan dengan lokasi tumor paru berdasarkan *CT-scan toraks* dengan mutasi *Epidermal Growth Faktor Reseptor (EGFR)* pada adenokarsinoma paru di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

1.4.2 Manfaat Praktis

Membantu menegakkan diagnosis adenokarsinoma paru berdasarkan hasil *CT-scan toraks* dan mutasi *Epidermal Growth Faktor Reseptor (EGFR)* dengan cara memberikan data diagnosis yang lebih detail untuk membantu tata laksana pasien kanker paru yang lebih baik serta meminimalisir tindakan invasif untuk penegakan diagnosis adenokarsinoma paru.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

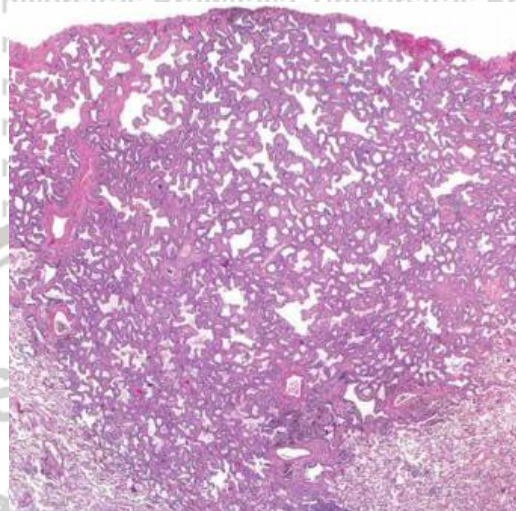
2.1 Adenokarsinoma Paru

Adenokarsinoma paru merupakan jenis histologi kanker paru yang paling umum, mewakili hampir setengah dari total kasus kanker paru di seluruh dunia.

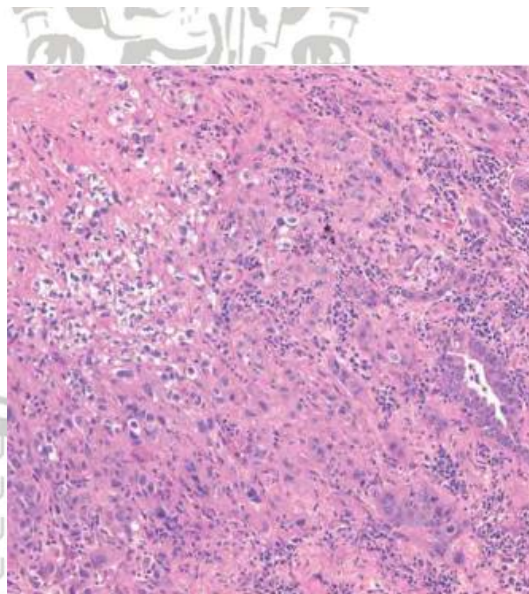
Adenokarsinoma merupakan tumor ganas yang berasal dari jaringan epitel dengan sel kelenjar yang berdifirensiasi dan/atau memproduksi lendir. Pada tahun 2011, International Thoracic Society (ATS) menetapkan bahwa adenokarsinoma dibagi menjadi empat jenis berdasarkan pendekatan untuk menegaskan diagnosis yang melibatkan aspek klinis, molekuler, radiologi, terapi bedah, dan khususnya histologi. Klasifikasi tersebut ialah adenokarsinoma dengan lesi preinvasif, *minimally invasif lesion* (MIA), lesi invasif, dan beberapa variasi dari adenokarsinoma invasif (Hasleton & Flieder, 2013). (Silverman, 2012)

Lesi preinvasif adenokarsinoma yang sebelumnya disebut sebagai karsinoma sel bronkioloalveolar memiliki ciri berukuran <3 cm, lesi soliter, pertumbuhan lepidik murni. *Minimally invasif adenocarcinoma* (MIA) memiliki karakteristik lesi berukuran <3 cm dengan pertumbuhan lepidik yang mendominasi, serta terdapat invasi ≤ 5 mm. adenokarsinoma invasif dan varian adenokarsinoma invasif. Baik adenokarsinoma preinvasif maupun MIA dapat menghasilkan lendir, namun juga terdapat yang tidak menghasilkan lendir. Adenokarsinoma invasif diklasifikasikan berdasarkan pola histologis utama seperti lepidik, asinar, papiler, micropapiler, dan pola solid. Sedangkan yang termasuk sebagai variasi dari adenokarsinoma invasif adalah adenokarsinoma

koloid, fetal, enteric, dan *invasif mucinous adenocarcinoma* (IMA) (Silverman, 2012).



Gambar 2.1 Adenokarsinoma *in situ* tidak berlendir dengan pola pertumbuhan lepidik dan fibrosis pada jaringan parenkim.
(Hasleton & Flieder, 2013)



Gambar 2.2 Adenokarsinoma invasif dengan pola pertumbuhan asinar (kanan) dan pola pertumbuhan solid (kiri) bersama dengan sitologi sel fokal jernih (kiri atas).
(Hasleton & Flieder, 2013)

Predominant histological subtype	CT scan appearance	Molecular features
Non-mucinous AIS and MIA	GGN, part solid nodule	TTF-1 positive 100% EGFR mutation never-smokers 10–30% KRAS mutation smokers 10–30%
Non-mucinous lepidic	Part solid nodule GGN or solid nodule	TTF-1 positive 100% EGFR mutation never-smokers 10–30% KRAS mutation smokers 10% BRAF mutation 5%
Papillary	Solid nodule	TTF-1 positive 90–100% EGFR mutation 10–30% KRAS mutation 3% ERBB2 mutation 3% p53 mutation 30% BRAF mutation 5%
Acinar	Solid nodule	TTF-1 positive or negative KRAS mutation smokers 20% EGFR mutation nonsmokers <10% EML4/ALK translocation >5% p53 mutation 40%
Micropapillary	Unknown	KRAS mutation 33% EGFR mutation 20% BRAF mutation 20%
Solid	Solid	TTF-1 positive 70% KRAS mutation smokers 10–30% EGFR mutation never smokers 10–30% EML4/ALK translocation >5% p53 mutation 50%
Invasive mucinous	Consolidation Air bronchograms Less often GGO	TTF-1 positive 0–30% KRAS mutation 80–100% EGFR mutation 0%

Tabel 2.1 Adenokarsinoma berdasarkan histopatologi beserta temuan radiologi dan temuan molekuler (Hasleton & Flieder, 2013)

2.1.1 Temuan CT-Scan Toraks Kontras

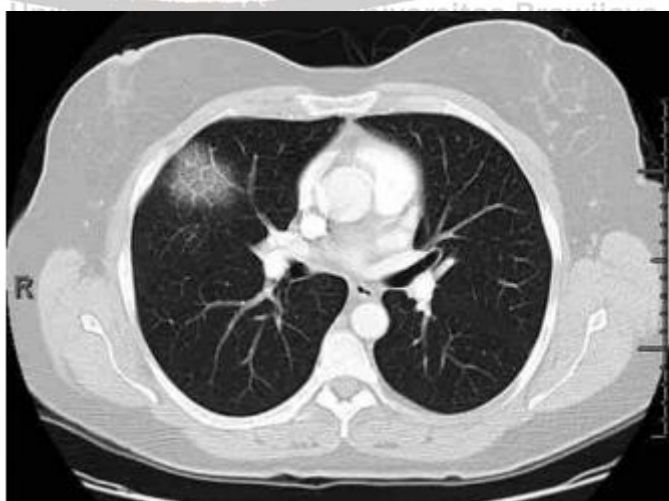
Secara umum karsinoma paru paling sering terjadi pada bagian lobus kanan atas dan segmen anterior. Sekitar lebih dari setengah kasus adenokarsinoma terletak di bagian perifer paru dan sisanya adalah massa perifer dengan limfadenopati pada bagian hilum atau lesi yang terletak di bagian sentral pada paru. Adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR

pada gen L858R yang terjadi pada wanita yang tidak merokok seringkali menimbulkan manifestasi tumor pada bagian perifer dari lobus paru bagian atas (Tseng, et al., 2016).

Pneumonitis obstruktif atau atelektasis terlihat pada sekitar 30% dari seluruh kasus adenokarsinoma. Pengapuran atau kavitas jarang terjadi tetapi kerutan pleura viseral, yang disebut "Tanda ekor" atau "tanda pleura", terlihat pada sekitar 80% dari kasus adenokarsinoma. "Tanda ekor" tersebut tidak spesifik untuk adenokarsinoma paru, karena juga terkait dengan granuloma dan metastasis lesi (Hasleton & Flieder, 2013).

Nodul yang dimaksud pada adenokarsinoma adalah lesi berukuran hingga 3,0 cm, sedangkan massa lebih besar dari 3,0 cm. *Ground glass nodule* (GGN) adalah area fokal dari atenuasi paru yang meningkat, di dalamnya terdapat margin dan struktur normal jaringan lainnya seperti pembuluh darah. Nodul padat merupakan area fokal yang meningkatkan atenuasi yang cukup padat untuk mengaburkan struktur normal. Nodul *part-solid* mengandung keduanya, baik komponen solid maupun (GGN).

Baik nodul solid atau *part-solid* dapat teridentifikasi dengan baik menggunakan CT-scan potongan tipis (Hasleton & Flieder, 2013).



Gambar 2.3 Adenokarsinoma *in situ* dengan *ground glass nodule* (Hasleton & Flieder, 2013)

Pada hasil CT-scan toraks kontras, manifestasi dari adenokarsinoma biasanya berupa nodul paru soliter di bagian perifer paru dengan garis tepi yang tidak teratur atau menunjukkan jenis *spiculated margin* sebagai akibat dari invasi parenkim dan terkait respons fibrotik. Nodul adenokarsinoma biasanya berupa jaringan lunak yang mengalami atenuasi, sedangkan kavitas jarang terbentuk pada adenokarsinoma paru (Silverman, 2012).



Gambar 2.4 Nodul adenokarsinoma di bagian perifer dengan tipe *spiculated margin* (Silverman, 2012)

2.1.2 Temuan Molekuler

Patologi molekuler dari adenokarsinoma paru telah mengalami kemajuan pesat pada dekade terakhir. Penemuan spesifik mutasi dan translokasi telah memungkinkan perbaikan dalam klasifikasi, wawasan tentang patogenesis dan terutama pengembangan agen yang berperan pada jalur molekuler. The Cancer Genome Atlas (TCGA) telah mengidentifikasi perubahan genomic dan perubahan molekuler lainnya pada beberapa jenis kanker, termasuk kanker paru.

Pemeriksaan profil molekuler yang dilakukan secara komprehensif dari 230 adenokarsinoma paru oleh TCGA telah dipublikasikan pada tahun 2014. Hasil dari pemeriksaan tersebut melaporkan bahwa tingkat mutasi somatik yang tinggi (rata-rata: 8,9 mutasi per megabase) dan mengidentifikasi 18 mutasi genetik yang signifikan secara statistik: TP53 (46%), KRAS (33%), KEAP1 (17%), STK11 (17%), EGFR (14%), NF1 (11%), BRAF (10%), SETD2 (9%), RBM10 (8%), MGA (8%), MET (7%), ARID1A (7%), PIK3CA (7%), SMARCA4 (6%), RB1 (4%), CDKN2A (4%), U2AF1 (3%), dan RIT1 (2%). Sedangkan pada etnis Asia, mutasi *epidermal growth faktor receptor* (EGFR) adalah salah satu mutasi yang paling umum terjadi pada adenokarsinoma paru. Pada urutan selanjutnya, mutasi adenokarsinoma paru yang paling sering terjadi pada etnis asia ditempati oleh *kirsten-rat derived retroviruses causing sarcoma* (KRAS) (Inamura, 2017).

Secara patologis, adenokarsinoma paru bermutasi EGFR biasanya menunjukkan immunostaining nuklir TTF-1 (NKX2-1) dan jenis sel paku. Adenokarsinoma dengan pola mikropapiler memiliki frekuensi mutasi EGFR yang lebih tinggi daripada adenokarsinoma tanpa pola ini. Sebagian besar mutasi pengaktifan kinase terjadi pada akson 19 dan akson 21.

Pada pemeriksaan imunohistokimia dilakukan uji coba agen molekul kecil yang menghambat aktivitas tirosin kinase EGFR. Hasil uji coba tersebut menghasilkan respon tumor yang dramatis di beberapa pasien adenokarsinoma stadium tinggi. Studi lebih lanjut tentang pasien ini mengidentifikasi mutasi onkogenik somatik spesifik dalam domain tirosin kinase EGFR. Ini mengarah pada konstitutif (yaitu, tidak tergantung pada faktor pertumbuhan) aktivasi pensinyalan jalur ini. Dapat disimpulkan bahwa

pensinyalan EGFR konstitutif adalah penting untuk pembentukan tumor, sedangkan penghambatan menyebabkan tumor regresi (Inamura, 2017).

Adenokarsinoma paru pada orang Asia ditandai dengan frekuensi mutasi EGFR yang tinggi (sekitar 50%) dan frekuensi mutasi KRAS yang rendah (sekitar 10%). Jalur pensinyalan EGFR dimediasi melalui protein KRAS, GTPase yang biasanya berfungsi dalam transduksi sinyal. Mutasi onkogenik spesifik di KRAS menyebabkan aktivasi konstitutif (selalu aktif), sehingga menghasilkan sinyal pertumbuhan yang persisten. Mutasi KRAS telah dilaporkan pada berbagai jenis kanker pada manusia, termasuk adenokarsinoma paru. Mutasi pengaktifan spesifik di KRAS terfokus pada kodon 12 dan 13. Mutasi KRAS dianggap terkait dengan penggunaan rokok, dan jenis mutasi tertentu (transversi, seperti purin menjadi pirimidin atau pirimidin menjadi purin). Sementara kebanyakan KRAS mutasi di paru adenokarsinoma adalah transversi, mutasi transisi terlihat pada adenokarsinoma positif mutasi KRAS pada pasien yang tidak pernah merokok.

Mutasi KRAS juga ditemukan pada adenosquamous karsinoma dan pada karsinoma pleomorfik. Dikarenakan spektrum mutasi KRAS lebih sempit (spesifik) daripada spektrum mutasi EGFR, penggunaannya dalam penentuan situs utama adenokarsinoma lebih terbatas. Namun, mutasi transversi G12C yang paling umum pada adenokarsinoma dan jarang terjadi pada adenokarsinoma kolorektal dan pancreas (Silverman, 2012).

2.2 Diagnosis Adenokarsinoma Paru

Diagnosis adenokarsinoma paru dapat ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan patologi anatomi, dan pemeriksaan penunjang. Pada saat

anamnesis dapat diperhatikan apabila muncul keluhan seperti batuk lama, batuk berdarah, sesak nafas, nyeri dada, suara serak, sulit/nyeri menelan yang tidak merespon dengan pengobatan atau penurunan berat badan dalam waktu singkat, nafsu makan menurun, demam hilang timbul, sakit kepala, nyeri di tulang atau parese, dan pembengkakan atau ditemukannya benjolan di leher, aksila atau dinding dada (Kemenkes, 2017).

Sedangkan pemeriksaan patologi anatomi untuk mendeteksi adenokarsinoma paru mencakup pemeriksaan sitologi dan histopatologi yang biasanya dilakukan dengan metode *small biopsi*, pemeriksaan imunohistokimia untuk menentukan jenis tumor (mis. TTF-1 dan lain-lain), dan pemeriksaan petanda molekuler, seperti mutasi EGFR, yang dilakukan apabila fasilitasnya tersedia (Kemenkes, 2017).

Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan untuk diagnosis adenokarsinoma paru salah satunya adalah pemeriksaan radiologi, dimana yang paling sering dilakukan adalah pemeriksaan bronkoskopi, foto toraks A/P lateral, dan CT-scan. Bronkoskopi adalah prosedur utama untuk mendiagnosis kanker paru. Prosedur ini dapat membantu menentukan lokasi lesi primer, pertumbuhan tumor intraluminal dan mendapatkan spesimen untuk pemeriksaan sitologi dan histopatologi, sehingga diagnosis dan stadium kanker paru dapat ditentukan (Kemenkes, 2017).

Foto toraks AP/lateral merupakan pemeriksaan awal untuk menilai pasien dengan kecurigaan terkena kanker paru. Berdasarkan hasil pemeriksaan ini, lokasi lesi dan tindakan selanjutnya termasuk prosedur diagnosis penunjang dan penanganan dapat ditentukan. Jika pada foto toraks ditemukan lesi yang dicurigai sebagai keganasan, maka pemeriksaan CT scan toraks wajib dilakukan untuk mengevaluasi lesi

tersebut. CT scan toraks dengan kontras merupakan pemeriksaan yang penting untuk mendiagnosa, menentukan stadium penyakit, dan menentukan segmen paru yang terlibat secara tepat (Kemenkes, 2017).

CT-scan toraks dapat diperluas hingga kelenjar adrenal untuk menilai kemungkinan metastasis hingga regio tersebut. CT-scan kepala/MRI kepala dengan kontras diindikasikan bila penderita mengeluh nyeri kepala hebat untuk menilai kemungkinan adanya metastasis ke otak. CT-scan Toraks secara spesifik dapat dilakukan untuk *staging* karsinoma paru dan melihat nodul paru soliter, massa, atau *opacity*. CT-scan toraks dapat memberikan gambaran yang lebih rinci jika dibandingkan dengan foto toraks A/P lateral dan lebih baik dalam menemukan lesi kecil yang tidak normal pada paru (Kemenkes, 2017).

Pemeriksaan lainnya seperti USG abdomen dilakukan kecuali pada stadium IV, bone scan dilakukan untuk mendeteksi metastasis ke tulang-tulang, bone survey dilakukan jika fasilitas bone scan tidak ada, dan PET Scan dilakukan untuk mengevaluasi hasil pengobatan.

Disamping beberapa pemeriksaan di atas, untuk menegakkan stadium dari kanker paru dapat dilakukan dengan menggunakan system TNM yang telah ditetapkan oleh *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Pada system TNM, skala T menjelaskan ukuran tumor utama dan seberapa jauh tumor tersebut meluas, skala N menjelaskan seberapa jauh tumor mencapai kelenjar getah bening regional, dan skala M menggambarkan tumor-tumor lain yang disebabkan oleh penyebaran sel tumor utama. (NCCN, 2020)

Tumor Primer (T)

TX	Keberadaan tumor tidak dapat dinilai, atau keberadaan tumor ganas telah ditemukan dalam sputum atau bilasan bronkus tetapi tidak divisualisasikan dengan pencitraan atau bronkoskopi
T0	Tidak ada bukti akan keberadaan tumor
Tis	Carcinoma in situ Squamous cell carcinoma in situ Adenocarcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm, dikelilingi oleh pleura, tanpa ada bukti invasi proksimal pada lobus bronkus pada pemeriksaan bronkoskopik
T1mi	Minimally invasif adenocarcinoma
T1a	Tumor ≤ 1 cm. Tumor superfisial yang menyebar dari berbagai ukuran dan komponen, bersifat invasif namun hanya terbatas pada dinding bronkus dan bagian proksimal dari bronkus.
T1b	Tumor > 1 cm tetapi ≤ 2 cm
T1c	Tumor > 2 cm tetapi ≤ 3 cm
T2	Tumor > 3 cm tetapi ≤ 5 cm atau memiliki ciri seperti berikut: Melibatkan bagian utama bronkus Menyerang pleura bagian dalam Terdapat hubungan dengan atelectasis atau pneumonitis obstruktif yang meluas ke daerah hiliar, melibatkan sebagian atau seluruh bagian paru Tumor T2 dengan ciri-ciri tersebut diklasifikasikan sebagai T2a jika ≤ 4 cm atau jika ukurannya tidak dapat ditentukan dan T2b jika > 4 cm tetapi ≤ 5 cm
T2a	Tumor > 3 cm tetapi ≤ 4 cm
T2b	Tumor > 4 cm tetapi ≤ 5 cm
T3	Tumor > 5 cm tetapi ≤ 7 cm atau menyerang salah satu dari bagian berikut secara langsung: pleura parietal, dinding dada (termasuk tumor dengan sulkus superior), saraf frenikus, pericardium parietal; atau dipisahkan oleh nodul tumor di lobus yang sama dengan tumor primer
T4	Tumor > 7 cm atau tumor dengan berbagai ukuran yang menyerang satu atau lebih dari bagian berikut: diafragma, mediastinum, jantung, pembuluh darah besar, trakea, saraf laring, esofagus, korpus tulang belakang, atau karina; atau dipisahkan oleh nodul tumor dalam lobus ipsilateral yang berbeda dari lobus primer

Tabel 2.2 Skala T pada Sistem TNM (NCCN, 2020)

Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N)

NX	Kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai
N0	Tidak ada metastasis ke kelenjar getah bening regional
N1	Metastasis ke kelenjar getah bening peribronkial ipsilateral dan/atau kelenjar getah bening intrapulmonal
N2	Metastasis ipsilateral ke kelenjar getah bening mediastinal dan/atau subkarina
N3	Metastasis kontralateral ke mediastinum, hilum, skalena, atau supraklavikular

Tabel 2.3 Skala N pada Sistem TNM (NCCN, 2020)



Metastasis (M)

M0	Tidak ditemukan metastasis jauh
M1	Metastasis jauh
M1a	Nodul tumor terpisah pada tumor di lobus kontralateral; tumor dengan nodul perikardium atau efusi pleura yang ganas. Kebanyakan efusi pleura (perikardial) dengan kanker paru disebabkan oleh tumor.
M1b	Metastasis tunggal ke bagian ekstratoraks pada organ yang sama dan keterlibatan nodul di bagian nonregional

Tabel 2.4 Skala M pada Sistem TNM (NCCN, 2020)

Pengelompokkan Stadium

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA1	T1mi	N0	M0
	T1a	N0	M0
IA2	T1b	N0	M0
IA3	T1c	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIB	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T1c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a	N2	M0
	T1b	N2	M0
	T1c	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IIIB	T1a	N3	M0
	T1b	N3	M0
	T1c	N3	M0
	T2a	N3	M0
	T2b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
IVA	Tiap T	Tiap N	M1a
	Tiap T	Tiap N	M1b
IVB	Tiap T	Tiap N	M1c

Tabel 2.5 Pengelompokkan stadium pada Sistem TNM (NCCN, 2020)

2.3 Epidermal Growth Faktor Receptor

Epidermal Growth Faktor Receptor (EGFR) adalah reseptor transmembran pada protein tirosin kinase yang muncul pada beberapa jaringan epitel normal, jaringan mesenkim, dan jaringan neurogenik. EGFR yang diekspresikan secara berlebihan telah terbukti terlibat dalam proses patogenesis keganasan yang terjadi pada manusia, termasuk KPKBSK.

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa ekspresi EGFR pada KPKBSK dikaitkan dengan penurunan kelangsungan hidup, seringkali terjadi metastasis kelenjar getah bening dan kemosensitivitas yang buruk. Dewasa ini, telah ditemukan obat anti kanker oral untuk KPKBSK tingkat lanjut yang menghambat EGFR, yaitu gefitinib (Iressa) dan erlotinib (Tarceva), dan mutasi pada EGFR telah ditemukan berhubungan dengan beberapa kanker paru (Bethune, et al., 2010)

EGFR merupakan bagian dari keluarga erbB yang berhubungan dekat dengan reseptor tirosin, yang meliputi erbB1 (juga dikenal sebagai EGFR), erbB2 (HER2), erbB3, dan erbB4. Meskipun memiliki struktur dasar yang serupa, masing-masing memiliki sifat yang berbeda, termasuk adanya variasi dalam aktivasi tirosin kinase. EGFR memiliki *extracellular ligand binding domain*, bagian transmembran, tirosin kinase intraseluler, dan domain regulator. Setelah mengikat ligan tertentu, EGFR yang berfungsi secara normal mengalami perubahan konformasi dan terjadi fosforilasi pada bagian intraseluler, yang mengarah kepada transduksi sinyal *downstream* melalui berbagai jalur. Dimana masing-masing jalur tersebut menentukan terjadinya proliferasi sel atau pemeliharaan sel melalui inhibisi dari apoptosis (Bethune, et al., 2010).

Mutasi DNA dari EGFR yang muncul pada bagian yang berhubungan dengan protein intraseluler atau ekstraseluler dapat dideteksi menggunakan *polymerase chain reaction* (PCR). Pada KPKBSK, ekspresi EGFR yang berlebihan atau mutasi pada EGFR intraseluler telah ditemukan pada 43-89% kasus. Penemuan lain melaporkan sekitar 25% dari KPKBSK mengalami mutasi pada *EGFR tyrosine kinase domain* dan hal tersebut berkaitan dengan peningkatan ekspresi reseptor pada 75% kasus KPKBSK (Bethune, et al., 2010).

Gen EGFR juga dapat mengalami amplifikasi, yang dapat dideteksi oleh *fluorescence in situ hybridization* (FISH) atau *chromogenic in situ hybridization* (CISH). Selain EGFR yang bermutasi, telah ditemukan bukti bahwa jumlah salinan gen dari EGFR meningkat, sebagaimana didefinisikan sebagai polisomi atau terjadinya amplifikasi yang tinggi, hal tersebut dihubungkan dengan respon yang lebih baik terhadap TKI. Meskipun pada beberapa kasus adenokarsinoma menunjukkan mutasi EGFR dan peningkatan jumlah salinan gen, sedangkan pada kasus lainnya hanya muncul salah satunya. Penelitian terbaru melaporkan bahwa sekitar 50% kasus mutasi EGFR menunjukkan peningkatan angka salinan gen dari EGFR, sementara sekitar 75% kasus dengan peningkatan jumlah salinan gen mengalami mutasi (Bethune, et al., 2010).

Obat anti kanker oral yang dapat menghambat mutasi EGFR yaitu gefitinib dan erlotinib adalah molekul kecil yang diberikan secara oral inhibitor pada *intracellular tyrosine kinase domain* dari EGFR dan telah disetujui untuk menjadi pengobatan lini kedua atau ketiga untuk kanker paru (Bethune, et al., 2010).

Pada tiga percobaan penting pada tahun 2004, ditemukan bahwa adenokarsinoma dengan mutasi EGFR memberikan respon yang signifikan terhadap gefitinib dan erlotinib. Hal ini didukung hasil uji klinis lainnya yaitu percobaan pemberian kemoterapi yang ditambahkan erlotinib atau gefitinib dibandingkan dengan kemoterapi yang ditambahkan plasebo pada pasien KPKBSK yang menunjukkan peningkatan kelangsungan hidup untuk kasus mutasi EGFR, terlepas dari pengobatan lain yang diterima pasien. Secara keseluruhan, tingkat respons terhadap *tyrosine kinase inhibitors* (TKI) pada adenokarsinoma dengan mutasi EGFR berada pada kisaran 65-90% (Bethune, et al., 2010).

2.3.1 Tatalaksana Adenokarsinoma Paru

Secara umum, pilihan pengobatan pada KPKBSK sangat tergantung pada stadium penyakit, tampilan umum penderita, komorbiditas, tujuan pengobatan dan cost-effectiveness. Modalitas penanganan yang tersedia adalah bedah, radiasi, kemoterapi, dan terapi target. Pendekatan penanganan dilakukan secara integrasi multidisiplin.

Sedangkan secara spesifik, pada pasien dengan adenokarsinoma paru dan hasil uji mutasi gen EGFR positif, dapat diberikan obat golongan *epidermal growth faktor receptor tyrosine kinase inhibitor* (EGFR-TKI).

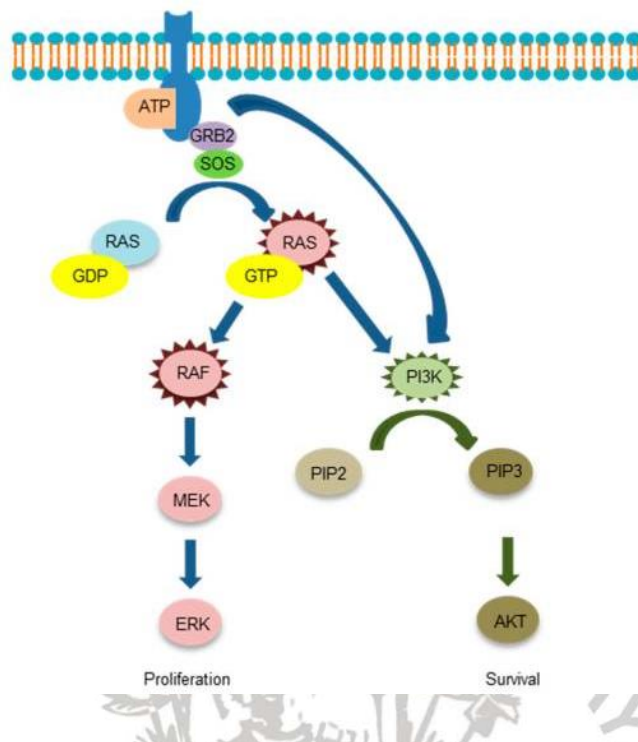
Terapi menggunakan EGFR-TKI merupakan terapi target yang biasanya diberikan pada penderita dengan stadium IV. Sebagaimana telah dijelaskan sebelumnya, EGFR adalah protein pada permukaan sel yang secara fungsional dapat membantu sel-sel tumbuh dan membelah.

Beberapa sel KPKBSK, termasuk adenokarsinoma, memiliki terlalu banyak EGFR yang tumbuh lebih cepat. Obat yang disebut EGFR *inhibitor* dapat

memblokir sinyal dari EGFR yang memerintahkan sel untuk tumbuh (Detterbeck, et al., 2019).

Terapi EGFR-TKI, khususnya pada EGFR dengan delesi akson 19 dan mutasi L858R, yang tersedia yaitu Gefitinib, Erlotinib atau Afatinib (Kemenkes, 2017). Obat-obatan tersebut sering digunakan sebagai obat tunggal (tanpa kemo) dan dikonsumsi dalam bentuk pil sebagai pengobatan lini pertama untuk KPKBSK tingkat lanjut yang memiliki mutasi tertentu pada gen EGFR (Detterbeck, et al., 2019).

Beberapa studi fase III telah menunjukkan keunggulan gefitinib, erlotinib (TKI generasi pertama), dan afatinib (generasi kedua) dibandingkan dengan kemoterapi dalam hal perkembangan tingkat kelangsungan hidup dan respons terapi yang lebih baik. Toksisitas yang sering muncul dari penggunaan EGFR-TKI diantaranya adalah diare, ruam kulit berjerawat, mukositis, dan paronikia. Efek samping langka lainnya, seperti kerusakan hati dan interstisial penyakit paru, harus diidentifikasi sejak dini dan dikelola dengan hati-hati (Hsu, et al., 2018).



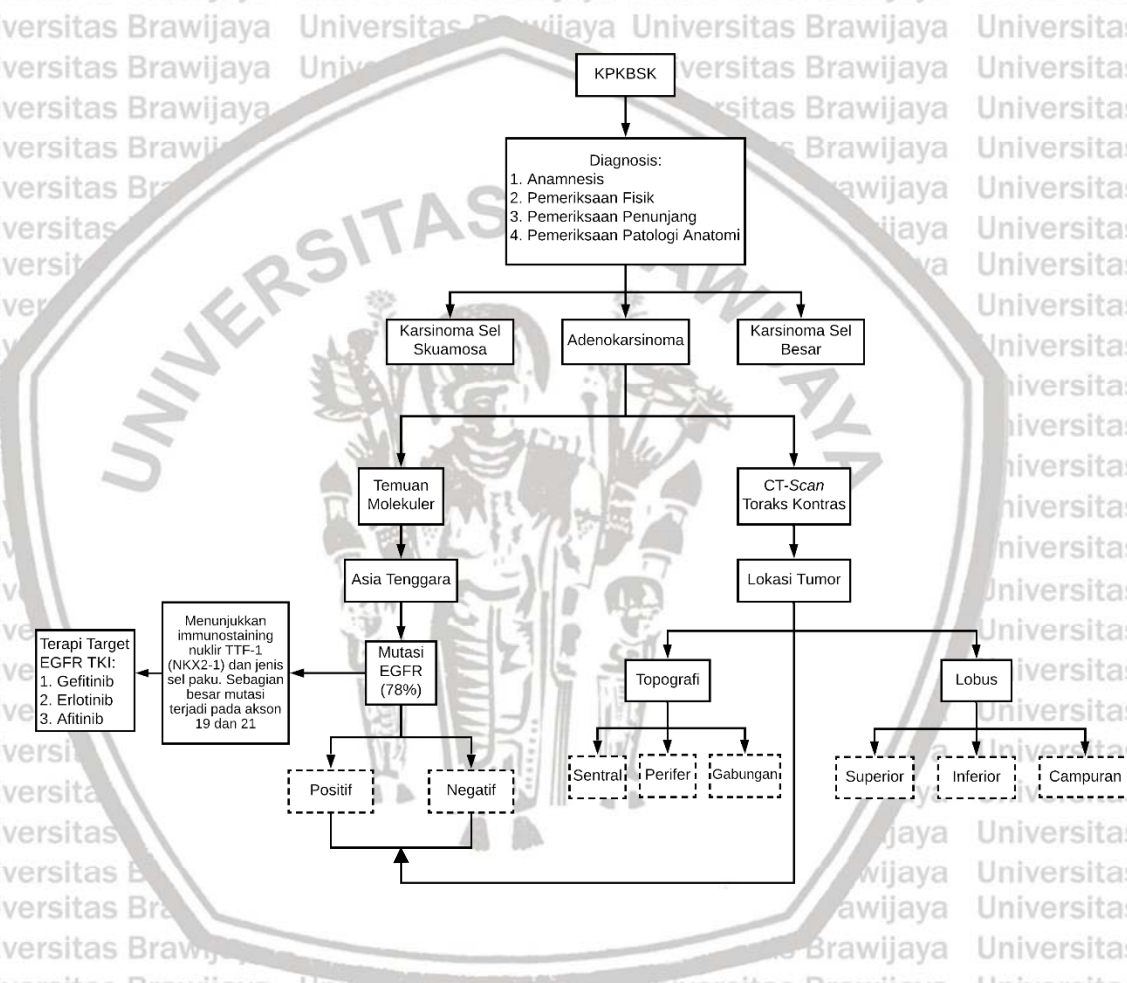
Gambar 2.5 Mekanisme Kerja Obat EGFR-TKI (Nagano, et al., 2018)



BAB 3

KERANGKA KONSEP PENELITIAN DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian

Variable yang diteliti

Variable independen: Hasil analisis lokasi tumor

Variable dependen: Hasil temuan mutasi EGFR

3.2 Penjelasan Kerangka Konsep Penelitian

Pada penelitian ini, akan diteliti data CT-scan dan imunohistokimia EGFR pada pasien dengan adenokarsinoma dan adenoskuamosa paru RSUD dr. Saiful Anwar. Dari hasil CT-scan akan diteliti lokasi tumor paru dan dikategorikan menjadi tiga kategori yaitu sentral, perifer, dan tumor yang lokasinya meliputi sentral dan perifer akan dimasukkan ke kategori gabungan. Selain itu, dari hasil CT-Scan akan diteliti lokasi lobus tumor paru dan dikategorikan menjadi tiga kategori yaitu lobus superior, lobus inferior, lobus campuran (superior, inferior). Sedangkan pada hasil pemeriksaan imunohistokimia, akan dinilai adanya kejadian mutasi EGFR yang merupakan mutasi adenokarsinoma paru yang paling sering terjadi pada masyarakat asia, dan akan dikategorikan menjadi kategori positif dan negatif terhadap kejadian mutasi EGFR. Selanjutnya pada akhir penelitian, akan dicari adanya hubungan yang signifikan terkait lokasi tumor paru dengan kejadian mutasi EGFR.

3.3 Hipotesis Penelitian

Lokasi adenokarsinoma paru seringkali ditemukan pada bagian perifer paru dengan presentase lebih dari 50% dari seluruh kasus. Oleh karena itu dapat diambil kesimpulan sementara berupa tumor adenokarsinoma paru yang berlokasi pada bagian perifer paru memiliki tingkat kejadian mutasi EGFR tinggi apabila dibandingkan dengan tumor yang berlokasi di bagian medial. (Hasleton & Flieder, 2013)

Kebanyakan adenokarsinoma dengan mutasi EGFR L858R terletak pada lobus bagian atas. Sedangkan adenokarsinoma dengan mutasi EGFR delesi axon 19 dan gen *wild-type* lebih banyak ditemukan pada lobus paru bagian bawah (Tseng, et al., 2016).

3.3.1 Ho (Hipotesis nol)

1. Tidak terdapat hubungan antara lokasi tumor paru berdasarkan CT-Scan toraks dengan kejadian mutasi EGFR pada penderita kanker paru adenokarsinoma.
2. Tidak terdapat hubungan antara lokasi lobus paru berdasarkan CT-Scan toraks dengan kejadian mutasi EGFR pada penderita kanker paru adenokarsinoma.

3.3.2 H1 (Hipotesis alternatif)

1. Terdapat hubungan antara lokasi tumor paru berdasarkan CT-Scan toraks dengan kejadian mutasi EGFR pada penderita kanker paru adenokarsinoma.
2. Terdapat hubungan antara lokasi tumor paru berdasarkan CT-Scan toraks dengan kejadian mutasi EGFR pada penderita kanker paru adenokarsinoma.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain penelitian studi *cross sectional* yang mengambil data sekunder di

RSUD dr. Saiful Anwar Malang

4.2 Tempat dan Waktu Penelitian

4.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di ruang CT-scan Instalasi Radiologi dan data status tumor SMF Paru RSUD dr. Saiful Anwar Malang

4.2.2 Waktu Penelitian

Waktu penelitian dilaksanakan mulai bulan September 2020 hingga Desember 2020.

4.3 Populasi dan Sampel Penelitian

4.3.1 Populasi Target

Populasi target pada penelitian ini adalah pasien yang menderita Kanker Paru di Jawa Timur

4.3.2 Populasi Sumber

Populasi sumber pada penelitian ini adalah pasien yang didiagnosis menderita Kanker Paru jenis adenokarsinoma dan adenoskuamosa oleh dokter spesialis paru yang sudah melaksanakan pemeriksaan imunohistokimia EGFR dan melakukan CT-scan toraks kontras mulai Januari 2018 hingga Januari 2020.

3.3.2 Sampel Penelitian

Sampel yang memenuhi syarat untuk penelitian ini adalah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan.

a. Kriteria Inklusi

Pasien Kanker Paru jenis adenokarsinoma dan adenoskuamosa yang telah melaksanakan pemeriksaan immunohistokimia dengan EGFR dan melakukan pemeriksaan CT-scan toraks kontras di RSUD-Dr.Saiful Anwar Malang

b. Kriteria Eksklusi

1. Pasien Kanker Paru jenis adenokarsinoma yang telah menjalani terapi hingga lesi tumor hilang
2. Pasien Kanker Paru jenis adenokarsinoma dengan data CT-Scan yang tidak lengkap

c. Perhitungan Sampel

Pada penelitian ini, pengambilan subyek dilakukan secara konsekutif (*consecutive sampling*). Pada *consecutive sampling*, semua subjek yang memenuhi kriteria pemilihan dimasukkan dalam penelitian sampai jumlah subjek yang diperlukan terpenuhi. Besar sampel ditentukan dengan formula slovin, dengan persamaan sebagai berikut:

$$n = \frac{N}{1 + Ne^2} = \frac{60}{1 + (60 \times 0,05^2)} = 52,17 \sim 52$$

N: Jumlah anggota populasi

e: Derajat kesalahan yang ditetapkan (0,05)

Berdasarkan persamaan di atas dapat ditetapkan jumlah

minimal sampel yang harus diambil sebanyak 52 sampel.

4.4 Variabel Penelitian

4.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas dari penelitian ini adalah temuan hasil analisis lokasi tumor berdasarkan data pemeriksaan CT-scan toraks.

4.4.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung dari penelitian ini adalah hasil temuan kejadian mutasi EGFR pada penderita kanker paru adenokarsinoma dan adenoskuamosa.

4.5 Bahan dan Alat Penelitian

1. Lembar pengumpulan data
2. Lembar informed consent
3. File DICOM CT-Scan RSSA
4. File SMF Paru Immunohistokimia EGFR
5. 128-slice Toshiba Scanner Aquilion TSX-101A
6. software RadiAnt DICOM Viewer versi 2020.1.1

4.6 Definisi Operasional Variabel

Variabel	Definisi Operasional	Parameter	Skala Ukur
Lokasi Tumor Paru	Tempat ditemukannya pertumbuhan massa/lesi abnormal pada bagian paru	• Sentral: Tumor terletak pada dua pertiga bagian medial dari hemithorax (Casal, et al., 2017) • Perifer: Tumor terletak pada sepertiga bagian	Nominal

		perifer dari hemithorax (Casal, et al., 2017) • Campuran: Tumor terletak pada bagian sentral dan perifer	
Immunohistokimia EGFR	Kejadian mutasi EGFR pada pasien kanker paru jenis adenokarsinoma dan adenoskuamosa	• Positif, apabila ditemukan mutasi pada immunohistokimia EGFR • Negatif, apabila tidak ditemukan mutasi pada immunohistokimia EGFR	Nominal
Lokasi Lobus Paru	Tempat ditemukannya pertumbuhan massa/lesi abnormal pada bagian lobus paru	• Superior: dapat terdiri dari lobus superior paru kanan dan/atau kiri dan/atau lobus medius paru kanan • Inferior: terdiri dari lobus inferior paru kanan dan/atau kiri • Campuran: terdiri dari parameter kategori superior dan inferior	Nominal

Tabel 4.1 Definisi Operasional

4.7 Prosedur Penelitian/ Prosedur Pengumpulan Data

1. Pengajuan etik penelitian ke Bagian Pendidikan dan Penelitian (DIKLIT)

RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Pada tahap ini yang dilakukan adalah mengumpulkan berkas permohonan

kelaikan etik ke Bagian DIKLIT RSUD Dr. Saiful Anwar Malang, berkas-

berkas tersebut berupa: Surat Permohonan Ethical Clearance dari Institusi

(Ditandatangani Oleh Dekan / Direktur Institusi); Surat Permohonan Ethical

Clearance (Ditandatangani Oleh Peneliti Utama mengetahui pembimbing

penelitian, atau Ka. Lab / Ka. SMF); melengkapi form Persetujuan Setelah

Penjelasan (PSP); dan membuat formulir ethical clearance sesuai form

oleh seluruh peneliti dan ditandatangani oleh pembimbing penelitian atau

Ka Instansi. Setelah penelitian dinyatakan lolos kaji etik, Komite Etik

Penelitian Kesehatan RSUD Dr. Saiful Anwar Malang akan memberikan Surat Keterangan Lolos Kaji Etik.

2. Perizinan ke SMF Paru dan Departemen Radiologi RSUD dr. Saiful Anwar Malang

Pada tahap ini yang dilakukan adalah menyampaikan surat izin penelitian dan pengambilan sampel pemeriksaan immunohistokimia EGFR ke SMF Paru serta sampel CT-Scan toraks kontras ke Departemen Radiologi RSUD dr. Saiful Anwar Malang. Setelah mendapat izin dari SMF Paru dan Departemen Radiologi RSUD dr. Saiful Anwar Malang, peneliti mengambil surat izin pengambilan sampel ke Bagian DIKLIT RSUD dr. Saiful Anwar Malang dan melakukan pembayaran untuk pengambilan data sampel.

3. Pengambilan sampel penelitian

Sampel diambil berdasarkan data registrasi pasien yang melakukan pemeriksaan immunologi EGFR di SMF Paru. Kemudian data identitas tersebut dicocokkan dengan identitas pada data CT-Scan pasien di Departemen Radiologi RSUD dr. Saiful Anwar Malang.

4. Pembacaan sampel dan analisis data

Data CT-Scan dianalisis dan dievaluasi oleh tiga dokter radiologi subspesialis toraks dalam bentuk file DICOM dengan menggunakan software RadiAnt DICOM Viewer versi 2020.1.1 di Instalasi Radiologi Sentral RSUD dr. Saiful Anwar Malang. Sampel hasil pemeriksaan immunohistokimia EGFR dan hasil analisis CT-Scan direkap dalam table pada Microsoft Excel.

5. Analisis Data

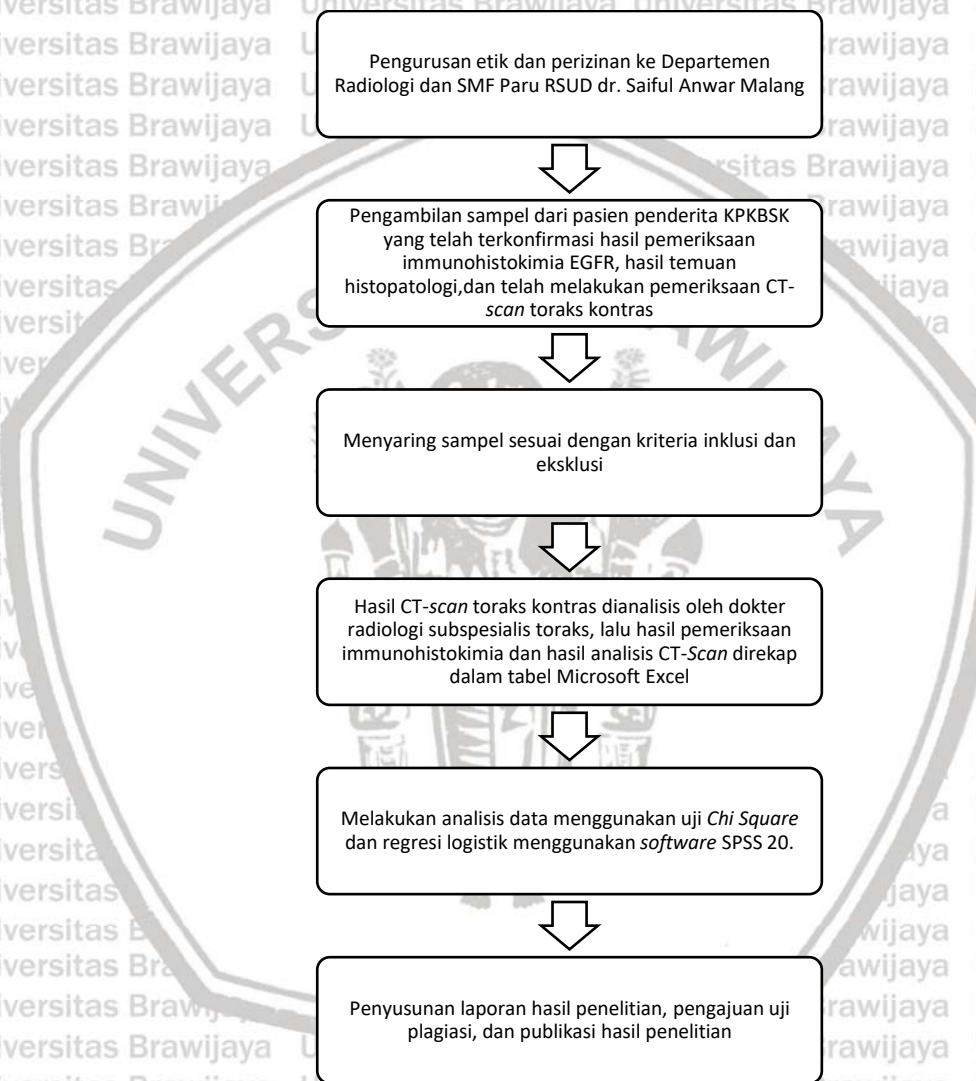
Melakukan analisis data pada Microsoft Excel menggunakan analisis bivariat *Chi Square* dan analisis multivariat regresi logistik. Seluruh data akan dianalisis menggunakan software SPSS 20.

6. Penyusunan laporan dan publikasi hasil penelitian

Setelah keseluruhan penelitian selesai maka dilakukan penyusunan laporan sebagai sarana pemenuhan tugas akhir. Sebelum dilakukan publikasi, peneliti mengajukan uji plagiasi ke Badan Penerbitan Jurnal (BPJ) Fakultas Kedokteran. Setelah penelitian dikatakan lolos uji plagiasi, BPJ Fakultas Kedokteran akan mengirimkan surat keterangan bebas plagiasi. Lalu, penelitian ini diharapkan bisa dipublikasi pada jurnal atau prosiding minimal bereputasi nasional yang dapat bermanfaat.

4.8 Alur Penelitian

Prosedur pengambilan dan pengumpulan data mengikuti bagan alur peneliti berikut:



Gambar 4.1 Alur Penelitian

4.9 Jadwal Kegiatan Penelitian

No	Jenis Kegiatan	Bulan						
		1	2	3	4	5	6	7
1.	Pengajuan etik dan permohonan izin penelitian							

2	Persiapan instrumen penelitian							
3	Pencarian data penelitian							
4	Penentuan sampel dari data penelitian							
5	Penginputan sampel penelitian							
6	Analisis dan pengolahan data penelitian							
7	Interpretasi data penelitian							
8	Penyusunan laporan penelitian							

Tabel 4.2 Jadwal Kegiatan Penelitian

4.10 Analisis Data

Penelitian ini dilakukan di Departemen Radiologi RSUD dr.Saiful Anwar Malang. Sampel yang digunakan berasal dari hasil CT-scan toraks kontras dan pemeriksaan imunohistokimia. Sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi akan dinilai menggunakan CT-scan 128-slice Toshiba Scanner Aquilion TSX-101A di Instalasi Radiologi Sentral RSUD dr. Saiful Anwar Malang, kemudian dievaluasi oleh dokter radiologi subspesialis toraks dalam bentuk file DICOM dengan menggunakan software RadiAnt DICOM Viewer versi 2020.1.1. Untuk mengetahui hubungan antara lokasi tumor paru dan lokasi lobus paru dengan temuan kejadian mutasi EGFR akan dilakukan analisis menggunakan uji bivariat non-parametrik dengan uji *Chi Square*. Semua analisis menggunakan software SPSS 20. Hasil analisis data diharapkan dapat memastikan salah satu dari hipotesis yang sudah ditetapkan yaitu H0: Tidak terdapat hubungan antara lokasi tumor paru berdasarkan CT-scan toraks dengan kejadian mutasi EGFR pada penderita kanker paru adenokarsinoma dan adenoskuamosa; atau H1: Terdapat hubungan antara lokasi tumor paru berdasarkan CT-scan toraks dengan kejadian mutasi EGFR pada penderita kanker paru adenokarsinoma dan adenoskuamosa.

BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini menggunakan rancangan studi *cross sectional* dan dilakukan dengan mengumpulkan data pasien yang didiagnosis menderita Kanker Paru jenis adenokarsinoma dan adenoskuamosa oleh dokter spesialis paru yang sudah melaksanakan pemeriksaan immunohistokimia EGFR dan melakukan CT-scan toraks kontras di RSUD-Dr.Saiful Anwar Malang mulai Januari 2018 hingga Januari 2020. Pada pemeriksaan ini, didapatkan 80 data rekam medis pasien dengan adenokarsinoma. Namun, terdapat 4 data yang tereksklusi dikarenakan pasien tidak memiliki hasil CT-scan toraks. Sehingga terdapat 76 data rekam medis yang dapat dianalisis dengan analisis statistik bivariat (*Chi-square*) dan analisis multivariat (Uji Regresi Logistik biner).

Karakteristik dasar sampel penelitian yang diamati adalah jenis kelamin dan usia yang diklasifikasikan menjadi tiga rentang usia sebagai berikut.

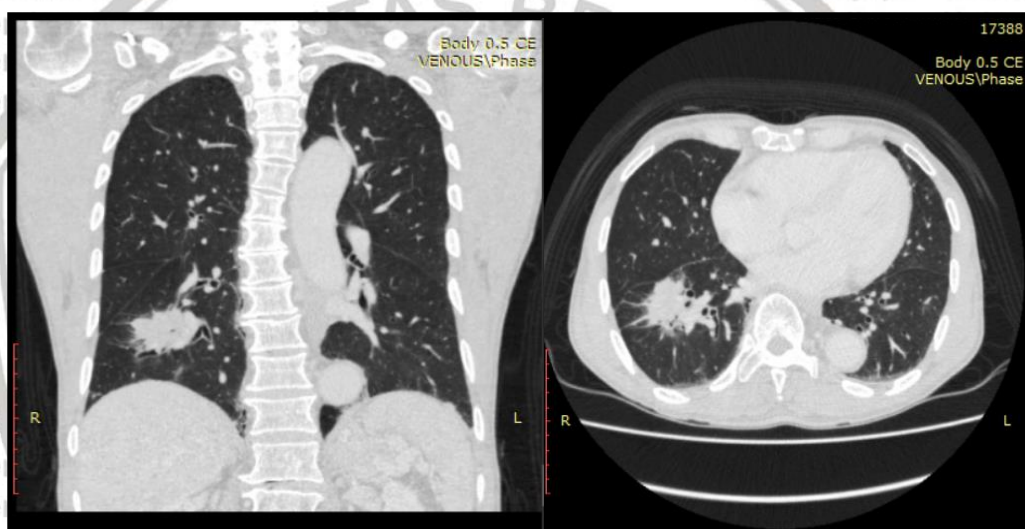
Tabel 5.1 Karakteristik Umum Pasien Kanker Paru Adenokarsinoma dan Adenoskuamosa di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Variabel	Total N (%)	Mutasi EGFR N (%)	Tidak Mutasi EGFR N (%)
Jenis Kelamin			
Laki-laki	46 (60.5)	18 (39.1)	28 (60.9)
Perempuan	30 (39.5)	16 (53.3)	14 (46.7)
Usia			
31 – 50 tahun	17 (22.4)	6 (35.3%)	11 (64.7)
51 – 70 tahun	44 (57.9)	23 (52.3)	21 (47.7)
71 – 90 tahun	12 (15.8)	4 (33.3)	8 (66.7)

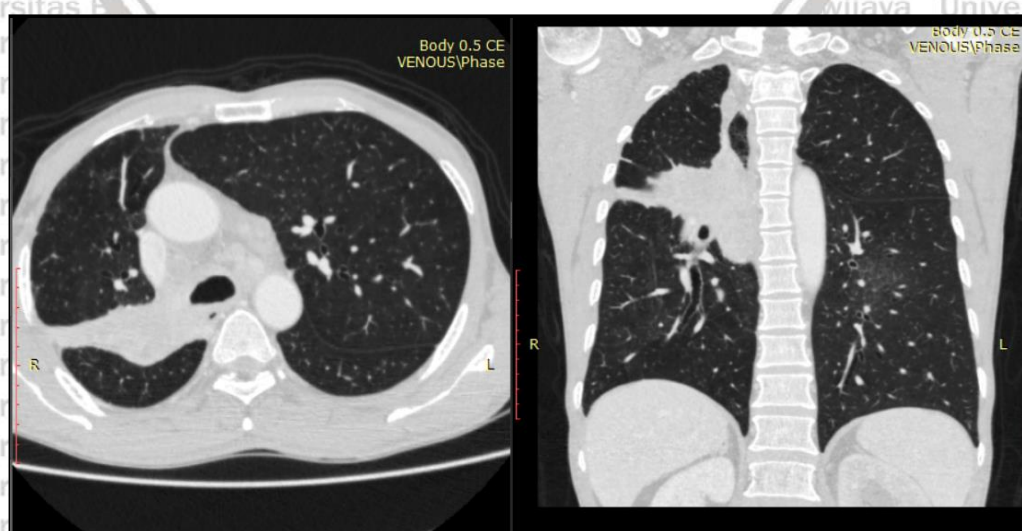
Berdasarkan table 5.1 didapatkan pasien adenokarsinoma dengan jumlah terbanyak adalah laki-laki yaitu sebesar 60,5%. Pasien dengan jenis kelamin laki-

laki mengalami mutasi EGFR terbanyak yaitu sebesar 52,3%. Sedangkan berdasarkan kategori usia, pasien adenokarsinoma dengan jumlah terbanyak adalah dalam rentang usia 51-70 tahun yaitu sebesar 57,9%. Pasien dalam rentang usia tersebut mengalami mutasi EGFR terbanyak yaitu sebesar 52,3%.

Berikut merupakan salah satu hasil CT-Scan toraks kontras yang diperoleh dari pasien dengan adenokarsinoma paru yang mengalami mutasi EGFR (Gambar 5.1) dan tidak mengalami mutasi EGFR (Gambar 5.2)



Gambar 5.1 Temuan Hasil CT-Scan Toraks Kontras Adenokarsinoma Paru pada Bagian Perifer Paru dan Lobus Inferior



Gambar 5.2 Temuan Hasil CT-Scan Toraks Kontras Adenokarsinoma Paru pada Bagian Campuran (Sentral, perifer) Paru dan Lobus Inferior

5.2 Analisis Data

Hasil data dalam penelitian ini dianalisis menggunakan program SPSS

Statistik 26. Hasil analisis dalam penelitian ini berupa output program SPSS

Statistik 26 yang tercantum dalam lampiran (**akan dicantumkan dilampiran**).

Berikut adalah penjelasan mengenai output tersebut.

Penelitian ini menggunakan variabel kategorik dengan faktor yang ingin diketahui adalah kejadian mutasi EGFR, lokasi tumor, dan lokasi lobus. Serta untuk mengetahui karakteristik umum sampel penelitian disertakan faktor jenis kelamin dan usia. Uji statistik yang digunakan dalam penelitian ini adalah uji statistik deskriptif, uji *Chi-square*, dan uji multivariat regresi logistik.

1. Uji statistik deskriptif bertujuan untuk menunjukkan distribusi variabel
2. Uji statistik *Chi-square* bertujuan untuk mengetahui pengaruh dari lokasi tumor dan lokasi lobus pada mutasi EGFR pasien adenokarsinoma dan adenoskuamosa.
3. Uji regresi logistik biner bertujuan untuk mengetahui variabel mana yang paling bermakna.

Tabel 5.2 Hasil Uji Chi-square mutasi EGFR dengan lokasi tumor dan lokasi lobus pada pasien kanker paru adenokarsinoma dan adenoskuamosa di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Variabel	Total N (%)	Mutasi EGFR N (%)	Tidak Mutasi EGFR N (%)	p	Crude Odds Ratio (95%)
Lokasi Tumor					
Sentral	32 (42.1)	15 (46.9)	17 (53.1)	0.936	Reference
Perifer	11 (14.5)	5 (45.5)	6 (54.5)		0.634 (0.541 – 1.453)
Sentral, Perifer	33 (43.4)	14 (42.4)	19 (57.6)		
Lokasi Lobus					
Lobus Superior	30 (39.5)	10 (33.3)	20 (66.7)	0.188	Reference
Lobus Inferior	20 (26.3)	9 (45.0)	11 (55.0)		0.070 (0.959 – 2.844)
Lobus Campuran	26 (34.2)	15 (57.7)	11 (42.3)		

Dalam penelitian ini terdapat empat variabel kategorik yang digunakan yaitu usia, jenis kelamin, lokasi tumor dan lokasi lobus. Pada Uji Chi-Square yang

dilakukan hanya menggunakan variabel lokasi tumor dan lokasi lobus untuk mengetahui ada tidaknya pengaruh variabel tersebut terhadap kejadian mutasi EGFR.

Berdasarkan Uji Chi-square yang dilakukan pada 76 data pasien ditemukan bahwa pasien yang menderita adenokarsinoma dan adenoskuamosa paling banyak berlokasi di bagian campuran (sentral dan perifer) yaitu sebanyak 19 (43,4 %). Sedangkan yang lainnya memiliki lokasi tumor di bagian sentral sebanyak 17 (42,1%) dan perifer sebanyak 6 (14,5). Berdasarkan faktor lokasi tumor, ditemukan bahwa pasien dengan tumor di bagian sentral adalah yang paling sering mengalami mutasi EGFR yaitu sebanyak 15 (46,9%).

Sedangkan berdasarkan faktor lokasi lobus, ditemukan bahwa pasien yang menderita adenokarsinoma dan adenoskuamosa paling banyak berlokasi di lobus superior yaitu sebanyak 30 (39,5%). Sedangkan sisanya adalah pasien adenokarsinoma dan adenoskuamosa yang berlokasi di lobus campuran (superior dan inferior) sebanyak 26 (34,5%) dan lobus inferior sebanyak 20 (26,3%). Pada penelitian ini ditemukan bahwa pasien dengan adenokarsinoma dan adenoskuamosa yang memiliki tumor di lobus campuran adalah yang paling banyak mengalami mutasi EGFR yaitu sebanyak 15 (57,7%).

Dari analisis dengan Uji Chi-Square ditemukan hasil yang tidak signifikan baik untuk kategori lokasi tumor maupun lokasi lobus. Hasil tidak signifikan untuk lokasi tumor adalah nilai p sebesar 0,936 dan crude odd ratio sebesar 0,634.

Sedangkan untuk lokasi lobus ditemukan hasil tidak signifikan dengan nilai p sebesar 0,188 dan crude odd ratio sebesar 0,070.

Setelah dilakukan Uji Chi-square dilanjutkan dengan uji regresi logistik biner untuk mendapatkan hasil analisis multivariat. Pada analisis multivariat

terdapat empat variabel kategorik yang digunakan, yaitu jenis kelamin, usia, lokasi tumor dan lokasi lobus.

Tabel 5.3 Hasil Uji Regresi Logistik pada Pasien Kanker Paru Adenokarsinoma dan Adenoskumosa di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Variabel	p	Adjusted Odds Ratio
Jenis Kelamin		
Laki-Laki		Reference
Perempuan	0.135	2.166 (0.786 – 5.972)
Usia		
31 – 50 tahun	0.895	1.090 (0.713 – 1.666)
51 – 70 tahun	0.625	1.046 (0.071 – 15.388)
71 – 90 tahun	0.903	2.364 (0.181 – 30.921)
Lokasi Tumor		
Sentral	0.779	1.058 (0.66 – 17.030)
Perifer	0.955	Reference
Campuran	0.523	1.043 (0.239 – 4.562)
Lokasi Lobus		
Lobus Superior	0.134	0.698 (0.231 – 2.106)
Lobus Inferior	0.302	Reference
Lobus	0.046*	1.904 (0.561 – 6.463)
Campuran		3.361 (1.022 – 11.057)

* $p < 0,05$ = signifikan

Pada hasil uji regresi logistik, setelah variabel usia dan jenis kelamin dimasukkan ditemukan hasil yang signifikan terhadap lokasi lobus campuran dan kejadian mutasi EGFR. Pasien dengan adenokarsinoma dan adenoskuamosa pada lobus campuran memiliki resiko mengalami mutasi EGFR hampir 2 kali lebih besar dibandingkan dengan pasien dengan tumor di lobus lain.

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Hubungan Lokasi Tumor Paru dan Lokasi Lobus berdasarkan CT-Scan

Toraks dengan Kejadian Mutasi EGFR Pada Adenokarsinoma Paru

Pada dasarnya, berdasarkan lokasi pada paru adenokarsinoma paru telah dianggap sebagai jenis tumor perifer. Namun seiring dengan berjalannya waktu, jumlah penderita adenokarsinoma paru dengan jenis tumor sentral meningkat (Zhe, et al., 2019). Pada penelitian ini didapatkan hasil bahwa pasien yang menderita adenokarsinoma paling banyak berlokasi di bagian campuran (sentral dan perifer). Pada penelitian yang dilakukan oleh Wang dan rekan-rekan, lokasi tumor dikelompokkan menjadi jenis tumor sentral (tumor primer berada pada bagian bronkus lobaris dan bronkus segmentalis) dan tumor perifer (tumor yang berlokasi selain pada lokasi tumor sentral). Hasil dari penelitian tersebut mengatakan bahwa, mutasi EGFR paling sering terjadi pada adenokarsinoma jenis tumor perifer, namun hal tersebut belum terbukti secara signifikan ($p = 0,06$).

Sedangkan pada penelitian ini didapatkan hasil sebaliknya yaitu pasien dengan tumor di bagian sentral adalah yang paling sering mengalami mutasi EGFR. Serta tidak ditemukan hasil yang signifikan terkait hubungan antara lokasi tumor paru dengan kejadian mutasi EGFR berdasarkan analisis data.

Pasien dengan adenokarsinoma jenis tumor sentral memiliki karakteristik klinis yang lebih berat dibandingkan tumor perifer. Pada pasien dengan tumor sentral sering ditemukan metastasis tumor ke tulang, metastasis tumor pada bagian kontralateral paru, efusi pleura, dan rasio limfosit-monosit yang rendah (Zhe, et al., 2019). Oleh sebab itu, pasien dengan tumor sentral memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan tumor perifer. Hal tersebut diduga terjadi karena pasien dengan adenokarsinoma paru yang mengalami mutasi EGFR dapat

memperoleh manfaat lebih banyak dari terapi EGFR-TKI lini pertama atau kedua (Zhe, et al., 2019).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Mori dan rekan-rekan, dimana penelitian tersebut membandingkan karakteristik hasil CT-Scan toraks dari pasien adenokarsinoma dengan mutasi EGFR dan negatif ALK/EGFR, ditemukan bahwa mutasi EGFR pada adenokarsinoma paru paling sering terjadi pada bagian perifer paru, sedangkan adenokarsinoma paru dengan negative ALK/EGFR paling sering terletak pada bagian sentral paru ($p = 0,0332$) (Mori, et al., 2019).

Selain itu, EGFR memiliki peran penting dalam pathogenesis dan perkembangan beberapa karsinoma termasuk KPKBSK. Pada penelitian kejadian mutasi EGFR yang telah dilakukan terhadap tikus, menunjukkan bahwa kejadian mutasi EGFR mengakibatkan kecacatan pada proses morfogenesis percabangan paru dan mengganggu proses pembentukan alveolus dan septum. Kecenderungan tingkat kejadian mutasi EGFR yang menunjukkan bahwa adenokarsinoma paru pada lokasi sentral dan perifer diduga memiliki mekanisme onkogenik yang berbeda (Zhe, et al., 2019).

Berdasarkan berbagai data di atas, dapat disimpulkan bahwa belum ditemukan penelitian yang dapat membuktikan hubungan lokasi tumor dengan kejadian mutasi EGFR pada adenokarsinoma paru.

Selain hubungan kejadian mutasi EGFR dengan lokasi tumor paru, pada penelitian ini juga dilakukan analisis terkait hubungan kejadian mutasi EGFR dengan lokasi lobus. Pada penelitian terkait hubungan lokasi lobus paru terhadap mutasi EGFR yang dilakukan oleh Tseng dan rekan – rekan, ditemukan bahwa mutasi EGFR paling sering terjadi pada lobus paru superior sebanyak 1093 (61,7%) dari total 1771 sampel, sedangkan mutasi EGFR yang terjadi pada lobus

paru inferior hanya 678 (38,2%). Dibandingkan dengan tumor lobus bawah, tumor lobus atas lebih mungkin untuk memiliki mutasi EGFR (Tabel 2, $P < 0,004$). Di dalam Selain itu, subtipe mutasi juga berbeda secara signifikan sehubungan dengan distribusi lobar (Tabel 3, $P < 0,001$). Sedangkan pada penelitian ini ditemukan bahwa pasien dengan adenokarsinoma paru yang memiliki tumor di lobus campuran (superior, inferior) adalah yang paling banyak mengalami mutasi EGFR.

Pada analisis multivariat yang dilakukan oleh Shi dan rekan-rekan, menunjukkan bahwa pasien dengan adenokarsinoma dengan mutasi EGFR paling banyak berlokasi di Lobus Superior Dextra. Meskipun hasil analisis tersebut masih belum signifikan (Shi, et al., 2017). Mutasi EGFR yang sering terjadi pada lobus superior, diduga terjadi karena pengaruh efek gravitasi, ventilasi, dan perfusi. Dimana dari apeks menuju basal paru aliran darah akan meningkat, rasio ventilasi-perfusi akan menurun di bagian basal paru. Sehingga paru bagian apeks relatif mengalami ventilasi yang tinggi dan paru bagian basal mengalami perfusi yang tinggi. Oleh karena itu, partikel udara, patogen, maupun karsinogen dapat lebih mudah mengendap dan bertahan lama di lobus atas dikarenakan pada area apeks paru terjadi ventilasi yang tinggi. Disamping itu, tingkat tekanan parsial oksigen (PaO_2) jaringan yang lebih tinggi pada lobus superior diduga dapat membantu inisiasi tumor serta sel kanker yang masih berukuran kecil kemungkinan dapat bertahan dalam waktu yang lama sebelum menginduksi terbentuknya neovaskularisasi (Tseng, Chen, Hsu, Tseng, & Ho, 2016).

Hasil dari penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa pasien dengan adenokarsinoma yang memiliki tumor di lobus campuran adalah yang paling banyak mengalami mutasi EGFR, dimana kategori lobus campuran merupakan bagian lobus superior dan inferior, sehingga hal tersebut dapat

dibernakan karena area tumor mencakup lobus superior yang sangat berpotensi sebagai tempat terjadinya mutasi EGFR.

Hasil uji regresi logistik yang dilakukan pada penelitian ini menunjukkan bahwa setelah variabel usia dan jenis kelamin dimasukkan ke dalam data analisis ditemukan hasil yang signifikan terhadap lokasi lobus campuran dan kejadian mutasi EGFR. Sebagaimana telah ditemukan pada studi terdahulu, bahwa mutasi EGFR pada adenokarsinoma paru lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki. Jenis kelamin juga berpengaruh terhadap jenis mutasi EGFR, misalnya pada mutasi EGFR pada akson 19 lebih sering terjadi pada laki-laki dibandingkan pada perempuan. Sedangkan mutasi EGFR pada akson 21 lebih sering terjadi pada perempuan.

Disamping itu, salah satu penyebab jumlah mutasi EGFR yang lebih sering terjadi pada perempuan dibandingkan laki-laki adalah keberadaan hormon estrogen. Hormon estrogen dan metabolitnya memiliki peran dalam proliferasi sel dan genotoksitas yang dapat menginduksi kanker payudara dan kanker paru. Reseptor estrogen yang sama ditemukan pada jaringan paru normal dan jaringan paru dengan adenokarsinoma. Promotor dari EGFR yang memiliki *Estrogen Response Element* (ERE) yang tidak sempurna dapat berikatan dengan reseptor estrogen, hal tersebut menyebabkan masuknya 17β -estradiol yang telah terbukti secara *in vivo* dapat meningkatkan level EGFR di jaringan dan aktivitas tirosin kinase. Pada penemuan yang telah dilakukan oleh Yang dan rekan-rekan, ditemukan bahwa mutasi EGFR jenis L858R berhubungan erat dengan polimorfisme gen yang berhubungan dengan biosintesis dan metabolisme estrogen (Yang, et al., 2011).

Selain estrogen reseptor, aromatase (ARO) yang merupakan bagian dari enzim sitokrom P-450 (CYP19A1) yang bertugas sebagai mediator pada sintesis

estrogen dan proses konversi testosteron menjadi estrogen dapat menyebabkan terjadinya mutasi EGFR pada adenokarsinoma paru. Aktivitas dari aromatase dapat menyebabkan meningkatnya level estrogen dan reseptor estrogen beta. Aromatase banyak ditemukan pada jaringan metastasis tumor dari KPKBSK yang dapat mensintesis estrogen secara lokal dan memicu terjadinya proses malignansi yang masif. Aromatase juga sering menyebabkan terjadinya mutasi EGFR *wild-type* pada perempuan (Rodriguez-Lara, et al., 2018). Berdasarkan pernyataan di atas, dapat disimpulkan bahwa jenis kelamin dapat mempengaruhi terjadinya mutasi EGFR, khususnya pada perempuan.

Selain jenis kelamin, usia juga termasuk salah satu faktor yang mempengaruhi terjadinya mutasi EGFR pada pasien dengan adenokarsinoma paru (Choi, et al., 2019). Pada penelitian yang dilakukan oleh Choi dan rekan-rekan, ditemukan hubungan yang signifikan antara kejadian mutasi EGFR dan penuaan. Pada penelitian tersebut, ditemukan Dibandingkan dengan pasien berusia 40 tahunan, risiko kanker paru bermutasi EGFR adalah 3,4 kali lebih tinggi pada pasien berusia 50-an, 7,0 kali lebih tinggi pada pasien berusia 60 tahunan, 10,2 kali lebih tinggi pada pasien di 70 tahunan dan 5,9 kali lebih tinggi pada pasien berusia >80 tahun. Mutasi EGFR dengan frekuensi tertinggi terjadi pada pasien dengan usia 70 tahunan (Choi, et al., 2019). Hal ini serupa dengan penelitian ini, dimana ditemukan bahwa mutasi EGFR paling banyak terjadi pada pasien adenokarsinoma paru dengan rentang usia 51 – 70 tahun.

6.2 Implikasi di Bidang Kedokteran

Penelitian ini diharapkan dapat memberi informasi kepada tenaga kesehatan terkait bagaimana hubungan lokasi lobus dan lokasi tumor terhadap mutasi EGFR pada pasien adenokarsinoma paru. Serta dihaprakan dapat memberi informasi terkait profil pasien yang dapat mempengaruhi mutasi EGFR

pada adenokarsinoma paru, seperti usia dan jenis kelamin. Meskipun penelitian ini masih memiliki keterbatasan, diharapkan penelitian ini dapat dilakukan penelitian berkelanjutan demi memberikan dampak positif bagi masyarakat umum dalam bidang klinis maupun Pendidikan.

6.3 Keterbatasan Penelitian

Pada penelitian ini terdapat beberapa keterbatasan yakni; (1) tidak terdapat data jenis mutasi EGFR pada pasien; (2) tidak terdapat data tentang ukuran tumor paru (3) masih didapatkan faktor perancu yang tidak diketahui yang kemungkinan berpengaruh pada hasil penelitian seperti terapi yang sudah pernah didapatkan oleh pasien dan riwayat merokok pada pasien (5) tidak dijelaskan mengenai faktor resiko keberadaan penyakit penyerta yang diderita pasien yang memungkinkan untuk mempengaruhi hasil pemeriksaan.

BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR positif paling banyak ditemukan di lokasi perifer.
2. Adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR positif paling banyak ditemukan di lobus superior.
3. Adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR positif paling sering terjadi pada perempuan dan pada rentang usia 51 – 70 tahun
4. Tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara lokasi tumor paru berdasarkan CT-Scan toraks dengan mutasi EGFR pada adenokarsinoma paru
5. Tidak ditemukan hubungan yang signifikan antara lokasi tumor paru berdasarkan CT-Scan toraks dengan mutasi EGFR pada adenokarsinoma paru

7.2 Saran

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan data jenis mutasi EGFR yang spesifik pada sampel untuk melihat hubungan lokasi tumor adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR
2. Dibutuhkan penelitian lanjutan mengenai hubungan lokasi lobus adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR dengan sampel lokasi lobus yang spesifik.
3. Dibutuhkan penelitian lanjutan dengan data ukuran tumor agar dapat dilakukan analisis yang lebih akurat terkait lokasi tumor.

DAFTAR PUSTAKA

Bethune, G., Bethune, D., Ridgway, N. & Xu, Z., 2010. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update. *Journal Of Thoracic Disease*, 2(1), pp. 48-51.

Casal, R. F. et al., 2017. What Exactly Is a Centrally Located Lung Tumor? Results of an. *Annals American Thoracic Society*, 14(1), pp. 118-123.

Choi, W.-I., Jeong, J. & Lee, C. W., 2019. Association between EGFR mutation and ageing, history of pneumonia and gastroesophageal reflux disease among patients with advanced lung cancer. *European Journal of Cancer*, Volume 122, pp. 101-108.

Detterbeck, F. et al., 2019. Chapter 48: Non-small cell lung cancer. Dalam: *Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Ettinger, D. S. et al., 2017. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, April, 15(4), pp. 504-535.

GCO, 2021. *International Agency for Research on Cancer*. [Online] Available at: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf> [Diakses 28 October 2021].

Grigoriu, B., Berghmans, T. & Meert, A.-P., 2015. Management of EGFR mutated nonsmall cell lung carcinoma patients. *European Respiratory Journal*, Volume 43, p. 1132-1141.

Hasleton, P. & Flieder, D. B., 2013. *SPENCER'S Pathology of the Lung*. 6th penyunt. New York: Cambridge University Press.

Hsu, W., Yang, J., Mok, T. & Loong, H., 2018. Overview of current systemic management of. *Annals of Oncology*, Volume 29, pp. 13-19.

Inamura, K., 2017. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Frontiers in Oncology*, Volume 7, p. 193.

Kemenkes, 2017. *Panduan Penatalaksanaan Kanker Paru*. Jakarta: s.n.

Mori, M. et al., 2019. Clinical and computed tomography characteristics of non-small cell lung cancer with ALK gene rearrangement: Comparison with EGFR mutation and ALK/EGFR-negative lung cancer. *Thoracic Cancer*, Issue 10, pp. 872-879.

Myers, D. J. & Wallen, J. M., 2020. *Lung Adenocarcinoma*. [Online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519578/> [Diakses 12 Agustus 2020].

Nagano, T., Tachihara, M. & Nishimura, Y., 2018. Mechanism of Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors and a Potential Treatment Strategy. *Cells*, 7(11), p. 212.

NCCN, 2020. [Guideline] National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer.. [Online]
Available at: <http://www.nccn.org>
[Diakses 1 September 2020].

Rodriguez-Lara, V., Hernandez-Martinez, J.-M. & Arrieta, O., 2017. Influence of estrogen in non-small cell lung cancer and its clinical implications. *Journal of Thoracic Disease*, 10(1), pp. 482-497.

Rodriguez-Lara, V., Hernandez-Martinez, J.-M. & Arrieta, O., 2018. Influence of estrogen n non-small cell lung cancer and its clinical implications. *Journal of Thoracic Disease*, 1(10), pp. 482-497.

Shi, Z., Zheng, X., Shi, R. & Song, C., 2017. *Radiological and Clinical Features associated with EGFR Mutation Status of Exon 19 and 21 in Lung Adenocarcinoma*, Shanghai: Nature.

Silverman, P. M., 2012. *Oncologic Imaging: A Multidiciplinary Approach*. Philadelphia: Elsevier.

Tseng, C.-H.et al., 2016. EGFR mutation and lobar location of lung adenocarcinoma. *Oxford University Press*, 37(Carcinogenesis), pp. 157-162.

Wang, S. et al., 2019. Predicting EGFR mutation status in lung adenocarcinoma on computed tomography image using deep learning. *European Respiratory Journal*, Volume 53.

Yang, S.-Y., Yang, T.-Y., Chen, K.-C. & al, e., 2011. EGFR L858R Mutation and Polymorphisms of Gene Related to Estrogen Biosynthesis and Metabolism in Never-Smoking Female Lung Adenocarcinoma Patients. *American Association for Cancer Research*, 8(9), pp. 149-2158.

Zhe, W. et al., 2019. Primary Tumor Location is An Important Predictor of Survival in Pulmonary Adenocarcinoma. *Cancer Management and Research*, Volume 11, pp. 2269-2280.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Analisis Data

1. Analisis Bivariat *Chi-Square*
 - a. Hubungan Lokasi Tumor dengan Mutasi EGFR pada Adenokarsinoma Paru

Case Processing Summary						
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
EGFRMutasi * LokasiTumor	76	100.0%	0	0.0%	76	100.0%

EGFRMutasi * LokasiTumor Crosstabulation						
			LokasiTumor			Total
			Sentral	Perifer	Sentral, Perifer	
EGFRMutasi	Negatif	Count	17	6	19	42
		Expected Count	17.7	6.1	18.2	42.0
		% within EGFRMutasi	40.5%	14.3%	45.2%	100.0%
		% within LokasiTumor	53.1%	54.5%	57.6%	55.3%
		% of Total	22.4%	7.9%	25.0%	55.3%
	Positif	Count	15	5	14	34
		Expected Count	14.3	4.9	14.8	34.0
		% within EGFRMutasi	44.1%	14.7%	41.2%	100.0%
		% within LokasiTumor	46.9%	45.5%	42.4%	44.7%
		% of Total	19.7%	6.6%	18.4%	44.7%
Total		Count	32	11	33	76
		Expected Count	32.0	11.0	33.0	76.0
		% within EGFRMutasi	42.1%	14.5%	43.4%	100.0%
		% within LokasiTumor	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	42.1%	14.5%	43.4%	100.0%

Chi-Square Tests			
	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)
Pearson Chi-Square	.133 ^a	2	.936
Likelihood Ratio	.133	2	.936
N of Valid Cases	76		
a. 1 cells (16.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.92.			

Risk Estimate	
	Value
Odds Ratio for EGFRMutasi (Negatif / Positif)	a
a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2*2 table without empty cells.	

b. Hubungan Lokasi Lobus dengan Mutasi EGFR pada Adenokarsinoma Paru

Case Processing Summary						
	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
EGFRMutasi * Lokasi Lobus yang Terkena	76	100.0%	0	0.0%	76	100.0%

EGFRMutasi * Lokasi Lobus yang Terkena Crosstabulation

			Lokasi Lobus yang Terkena			
			Lobus Superior	Lobus Inferior	Campuran	Total
EGFRMutasi	Negatif	Count	20	11	11	42
		Expected Count	16.6	11.1	14.4	42.0
		% within EGFRMutasi	47.6%	26.2%	26.2%	100.0%
		% within Lokasi Lobus yang Terkena	66.7%	55.0%	42.3%	55.3%
		% of Total	26.3%	14.5%	14.5%	55.3%
	Positif	Count	10	9	15	34
		Expected Count	13.4	8.9	11.6	34.0
		% within EGFRMutasi	29.4%	26.5%	44.1%	100.0%

		% within Lokasi Lobus yang Terkena	33.3%	45.0%	57.7%	44.7%
		% of Total	13.2%	11.8%	19.7%	44.7%
Total	Count		30	20	26	76
	Expected Count		30.0	20.0	26.0	76.0
	% within EGFRMutasi		39.5%	26.3%	34.2%	100.0%
	% within Lokasi Lobus yang Terkena		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	% of Total		39.5%	26.3%	34.2%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	3.344 ^a	2	.188
Likelihood Ratio	3.372	2	.185
N of Valid Cases	76		

a. 0 cells (.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 8.95.

Risk Estimate	
	Value
Odds Ratio for EGFRMutasi (Negatif / Positif)	^a

a. Risk Estimate statistics cannot be computed. They are only computed for a 2*2 table without empty cells.

2. Analisis Multivariat Regresi Logistik

Case Processing Summary

Unweighted Cases ^a		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	76	100.0
	Missing Cases	0	.0
	Total	76	100.0
Unselected Cases		0	.0
Total		76	100.0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

Dependent Variable Encoding	
Original Value	Internal Value
Negatif	0
Positif	1

Categorical Variables Codings					
		Frequency	Parameter coding		
			(1)	(2)	(3)
Rentang Umur		3	.000	.000	.000
	1	17	1.000	.000	.000
	2	44	.000	1.000	.000
	3	12	.000	.000	1.000
Lobus yang Terkena	1	30	.000	.000	
	2	20	1.000	.000	
	3	26	.000	1.000	
Lokasi Tumor	1	31	.000	.000	
	2	12	1.000	.000	
	3	33	.000	1.000	
Gender	1	46	.000		
	2	30	1.000		

Block 0: Beginning Block

Classification Table ^{a,b}					
			Predicted		
			EGFRMutasi		Percentage
			Negatif	Positif	
	Observed			Correct	
Step 0	EGFRMutasi	Negatif	42	0	100.0
		Positif	34	0	0.0
	Overall Percentage				
a. Constant is included in the model.					
b. The cut value is .500					

Variables in the Equation						
		B	S.E.	Wald	df	Sig.
Step 0	Constant	-.211	.231	.839	1	.360

Variables not in the Equation				
		Score	df	Sig.
Step 0	Variables	LokasiTumor	.284	2
		LokasiTumor(1)	.054	1
		LokasiTumor(2)	.126	1
		Lobus yang Terkena	3.344	2
		Lobus yang Terkena(1)	.001	1
		Lobus yang Terkena(2)	2.683	1
		Gender(1)	1.482	1
		Rentang Umur	2.413	3
		Rentang Umur(1)	.790	1
		Rentang Umur(2)	2.400	1
		Rentang Umur(3)	.750	1
	Overall Statistics	8.360	8	.399

Block 1: Method = Backward Stepwise (Likelihood Ratio)

Omnibus Tests of Model Coefficients				
		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	8.700	8	.368
	Block	8.700	8	.368
	Model	8.700	8	.368
Step 2 ^a	Step	-.505	2	.777
	Block	8.195	6	.224
	Model	8.195	5	.146
Step 3 ^a	Step	-2.671	3	.445
	Block	5.524	3	.137
	Model	5.524	3	.137
Step 4 ^a	Step	-2.152	1	.142
	Block	3.372	2	.185
	Model	3.372	2	.185
Step 5 ^a	Step	-3.372	2	.185

a. A negative Chi-squares value indicates that the Chi-squares value has decreased from the previous step.

Model Summary

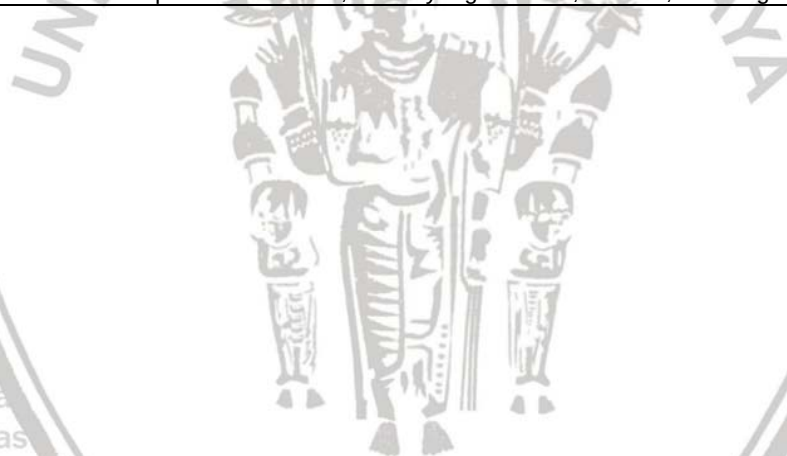
Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	95.815 ^a	.108	.145
2	96.319 ^a	.102	.137
3	98.990 ^b	.070	.094
4	101.142 ^b	.043	.058
5	104.515 ^c	.000	.000
a. Estimation terminated at iteration number 4 because parameter estimates changed by less than .001.			
b. Estimation terminated at iteration number 3 because parameter estimates changed by less than .001.			
c. Estimation terminated at iteration number 2 because parameter estimates changed by less than .001.			

Classification Table^a

	Observed		Predicted		
			EGFRMutasi		Percentage Correct
			Negatif	Positif	
Step 1	EGFRMutasi	Negatif	30	12	71.4
		Positif	16	18	52.9
	Overall Percentage				63.2
Step 2	EGFRMutasi	Negatif	30	12	71.4
		Positif	17	17	50.0
	Overall Percentage				61.8
Step 3	EGFRMutasi	Negatif	27	15	64.3
		Positif	14	20	58.8
	Overall Percentage				61.8
Step 4	EGFRMutasi	Negatif	31	11	73.8
		Positif	19	15	44.1
	Overall Percentage				60.5
Step 5	EGFRMutasi	Negatif	42	0	100.0
		Positif	34	0	.0
	Overall Percentage				55.3
a. The cut value is .500					

Variables in the Equation									
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1 ^a	LokasiTumor			.499	2	.779			
	LokasiTumor(1)	.042	.753	.003	1	.955	1.043	.239	4.562
	LokasiTumor(2)	-.360	.564	.407	1	.523	.698	.231	2.106
	Lobus yang Terkena			4.014	2	.134			
	Lobus yang Terkena(1)	.644	.624	1.066	1	.302	1.904	.561	6.463
	Lobus yang Terkena(2)	1.212	.608	3.980	1	.046	3.361	1.022	11.057
	Gender(1)	.773	.517	2.233	1	.135	2.166	.786	5.972
	Rentang Umur			2.645	3	.450			
	Rentang Umur(1)	-.187	1.418	.017	1	.895	.830	.051	13.365
	Rentang Umur(2)	.657	1.344	.239	1	.625	1.929	.138	26.876
	Rentang Umur(3)	-.177	1.458	.015	1	.903	.838	.048	14.602
	Constant	-1.283	1.459	.773	1	.379	.277		
Step 2 ^a	Lobus yang Terkena			3.738	2	.154			
	Lobus yang Terkena(1)	.627	.620	1.022	1	.312	1.872	.555	6.311
	Lobus yang Terkena(2)	1.123	.583	3.709	1	.054	3.073	.980	9.636
	Gender(1)	.794	.512	2.407	1	.121	2.213	.811	6.035
	Rentang Umur			2.592	3	.459			
	Rentang Umur(1)	.045	1.372	.001	1	.974	1.046	.071	15.388
	Rentang Umur(2)	.860	1.312	.430	1	.512	2.364	.181	30.921
	Rentang Umur(3)	.056	1.418	.002	1	.968	1.058	.066	17.030
	Constant	-1.610	1.351	1.420	1	.233	.200		

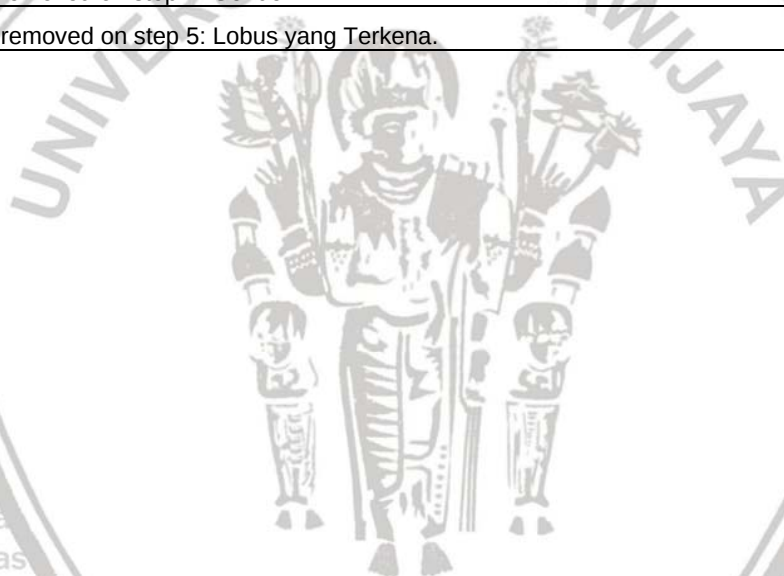
Variables in the Equation									
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 3 ^a	Lobus yang Terkena			3.874	2	.144			
	Lobus yang Terkena(1)	.495	.603	.676	1	.411	1.641	.504	5.347
	Lobus yang Terkena(2)	1.126	.572	3.868	1	.049	3.082	1.004	9.464
	Gender(1)	.722	.497	2.107	1	.147	2.058	.777	5.456
	Constant	-1.027	.462	4.930	1	.026	.358		
Step 4 ^a	Lobus yang Terkena			3.273	2	.195			
	Lobus yang Terkena(1)	.492	.593	.689	1	.407	1.636	.512	5.235
	Lobus yang Terkena(2)	1.003	.555	3.273	1	.070	2.727	.920	8.087
	Constant	-.693	.387	3.203	1	.074	.500		
Step 5 ^a	Constant	-.211	.231	.839	1	.360	.810		
a. Variable(s) entered on step 1: LokasiTumor, Lobus yang Terkena, Gender, Rentang Umur.									



Model if Term Removed					
Variable		Model Log Likelihood	Change in -2 Log Likelihood	df	Sig. of the Change
Step 1	LokasiTumor	-48.160	.505	2	.777
	Lobus yang Terkena	-50.021	4.227	2	.121
	Gender	-49.053	2.291	1	.130
	Rentang Umur	-49.271	2.727	3	.436
Step 2	Lobus yang Terkena	-50.115	3.911	2	.141
	Gender	-49.398	2.477	1	.116
	Rentang Umur	-49.495	2.671	3	.445
Step 3	Lobus yang Terkena	-51.517	4.043	2	.132
	Gender	-50.571	2.152	1	.142
Step 4	Lobus yang Terkena	-52.257	3.372	2	.185

Variables not in the Equation					
			Score	df	Sig.
Step 2 ^a	Variables	LokasiTumor	.501	2	.778
		LokasiTumor(1)	.095	1	.758
		LokasiTumor(2)	.498	1	.480
	Overall Statistics		.501	2	.778
Step 3 ^b	Variables	LokasiTumor	.446	2	.800
		LokasiTumor(1)	.112	1	.738
		LokasiTumor(2)	.433	1	.510
		Rentang Umur	2.639	3	.451
		Rentang Umur(1)	1.031	1	.310
		Rentang Umur(2)	2.638	1	.104
		Rentang Umur(3)	.624	1	.429
	Overall Statistics		3.139	5	.679
Step 4 ^c	Variables	LokasiTumor	.603	2	.740
		LokasiTumor(1)	.038	1	.846
		LokasiTumor(2)	.597	1	.440
		Gender(1)	2.138	1	.144
		Rentang Umur	2.325	3	.508
		Rentang Umur(1)	.812	1	.367
		Rentang Umur(2)	2.317	1	.128
		Rentang Umur(3)	.606	1	.436
	Overall Statistics		5.194	6	.519
Step 5 ^d	Variables	LokasiTumor	.284	2	.868
		LokasiTumor(1)	.054	1	.816

	LokasiTumor(2)	.126	1	.722
	Lobus yang Terkena	3.344	2	.188
	Lobus yang Terkena(1)	.001	1	.978
	Lobus yang Terkena(2)	2.683	1	.101
	Gender(1)	1.482	1	.224
	Rentang Umur	2.413	3	.491
	Rentang Umur(1)	.790	1	.374
	Rentang Umur(2)	2.400	1	.121
	Rentang Umur(3)	.750	1	.387
	Overall Statistics	8.360	8	.399
a. Variable(s) removed on step 2: LokasiTumor.				
b. Variable(s) removed on step 3: Rentang Umur.				
c. Variable(s) removed on step 4: Gender.				
d. Variable(s) removed on step 5: Lobus yang Terkena.				



Lampiran 2. Lembar Bukti Kelayakan Etik



Komite Etik Penelitian Kesehatan
Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang
Health Research Ethics Committee
General Hospital Dr. Saiful Anwar Malang
Accredited Snars Edition 1



18 Februari 2018 s.d. 18 Februari 2021

Jl. Jaksa Agung Suprpto No.2 Malang 65111. Telp. 0341-362101, Fax. 0341-369384.

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK
ETHICAL APPROVAL

Nomor : 400/190/K.3/302 /2020

Komite Etik Penelitian Kesehatan Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Saiful Anwar Malang dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul :

The Ethics Committee of General Hospital Dr. Saiful Anwar Malang, with regards of the Protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the research protocol entitled :

"Hubungan Gambaran Morfologi Massa Pada Computed Tomography Scan Pada Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) Dengan Mutasi Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) DI Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang".

Peneliti Utama : dr. Reginald Maleachi
Principal Investigators

Peneliti Anggota : Khansa Nabila
Member Of Investigators Fairuz Abidatillah Meilany

Nama Institusi : Program Studi Dokter Spesialis Radiologi
 Fakultas Kedokteran Universitas
 Brawijaya / Rumah Sakit Umum Dr. Saiful
 Anwar Malang
Name of the Institution Radiologist Faculty Of Medicine Brawijaya
 University / General Hospital Dr. Saiful
 Anwar Malang

dan telah menyetujui protokol tersebut di atas.
and approved the above-mentioned protocol.

Malang, 2 September 2020

Ketua
 Chairman

dr. Hidayat Sujuti, Sp.M, Ph.D

*Ethical approval berlaku satu tahun dari tanggal persetujuan
 ** Peneliti berkewajiban

1. Menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian
2. Memberitahukan status penelitian apabila
 - a. Setelah masa berlakunya keterangan lolos kaji etik penelitian masih belum selesai dalam hal ini *ethical clearance* harus diperpanjang
 - b. Penelitian berhenti di tengah jalan
3. Melaporkan kejadian serius yang tidak diinginkan (*serious adverse events*)
4. Penelitian tidak boleh melakukan tindakan apapun pada subyek sebelum penelitian lolos kaji etik dan *informed consent*

Lampiran 3. Surat Keterangan Bebas Plagiasi



KEMENTERIAN PENDIDIKAN, KEBUDAYAAN,
RISET, DAN TEKNOLOGI

UNIVERSITAS BRAWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Veteran, Malang 65145, Indonesia
Telp. +62341 551611 Pes. 213.214; 569117, 567192, Fax. +62341 565420
E-mail : sekr.fk@ub.ac.id <http://fk.ub.ac.id>

SURAT KETERANGAN

Nomor 540 /UN10.F08.08/ PK.03.08.1/2021

Yang bertanda tangan dibawah ini,

nama : dr. Aulia Rahmi Pawestri, Ph.D.(Trop.Med.)
NIP/NIK : 2012018705212001
pangkat dan golongan : Penata Muda Tk. I, III/b
jabatan : Ketua Badan Penerbitan Jurnal Fakultas Kedokteran

dengan ini menerangkan bahwa,

nama : Khansa Nabila
NIM : 185070107111024
program studi : Sarjana Kedokteran
judul : Analisis Hubungan Lokasi Tumor Berdasarkan CT-Scan Toraks dengan Kejadian Mutasi *Epidermal Growth Factor Reseptor*(EGFR) pada Pasien Adenokarsinoma Paru di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang
jenis artikel : Tugas Akhir
jumlah halaman : 11

berdasarkan pemindaian dengan perangkat lunak Turnitin, Badan Penerbitan Jurnal Fakultas Kedokteran menyatakan bahwa Artikel Ilmiah tersebut diatas memiliki **kemiripan 7 %**

Demikian surat keterangan ini agar dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

21 Oktober 2021

Ketua Badan Penerbitan Jurnal,


dr. Aulia Rahmi Pawestri, Ph.D.(Trop.Med.)
NIK 2012018705212001