

DAFTAR PUSTAKA

1. Duma, N., Santana-Davila, R., & Molina, J. R. Non–Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, 94(8), 1623–1640. 2019. doi:10.1016/j.mayocp.2019.01.01
2. David Myers AJ, Wallen Affiliations JM. Lung Adenocarcinoma Continuing Education Activity [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519578/?report=printable>
3. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res*. 2016 Jun;5(3):288-300. doi: 10.21037/tlcr.2016.06.07. PMID: 27413711; PMCID: PMC4931124.
4. Monaco SE, Nikiforova MN, Cieply K, Teot LA, Khalbuss WE, Dacic S. A comparison of EGFR and KRAS status in primary lung carcinoma and matched metastases. *Human Pathology*. 2010 Jan;41(1):94–102.
5. Veluswamy R, Mack PC, Houldsworth J, Elkhoully E, Hirsch FR. KRAS G12C–Mutant Non–Small Cell Lung Cancer: Biology, Developmental Therapeutics, and Molecular Testing. Vol. 23, *Journal of Molecular Diagnostics*. Elsevier B.V.; 2021. p. 507–20.
6. Park S, Kim TM, Cho SY, Kim S, Oh Y, Kim M, et al. Combined blockade of polo-like kinase and pan-RAF is effective against NRAS-mutant non-small cell lung cancer cells. *Cancer Letters*. 2020 Dec 28;495:135–44.
7. Kim YJ, Baek DS, Lee S, Park D, Kang HN, Cho BC, et al. Dual-targeting of EGFR and Neuropilin-1 attenuates resistance to EGFR-targeted antibody therapy in KRAS-mutant non-small cell lung cancer. *Cancer Letters*. 2019 Dec 1;466:23–34.
8. Sari L, Fungsional SM, Patologi B, Rs A, Dharmais K”, Bagian ST, et al. Mutasi EGFR pada Non-Small Cell Lung Cancer di Rumah Sakit Kanker “Dharmais.” Vol. 10, *ARTIKEL PENELITIAN Indonesian Journal of Cancer*.

9. Donnenberg AD, Zimmerlin L, Landreneau RJ, Luketich JD, Donnenberg VS. KIT (CD117) Expression in a Subset of Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) Patients. *PLoS ONE*. 2012 Dec 20;7(12).
10. Abdul Elah Karbel H, Salman Ejam S, Zaki Naji A. Immunohistochemical Study Using Monoclonal VE1 Antibody Can Substitute the Molecular Tests for Apprehension of BRAF V600E Mutation in Patients with Non-small-Cell Lung Carcinoma. 2019.
11. Kim L, Kim KH, Yoon YH, Ryu JS, Choi SJ, Park IS, et al. Clinicopathologic and molecular characteristics of lung adenocarcinoma arising in young patients. *Journal of Korean Medical Science*. 2012 Sep;27(9):1027–36.
12. Liu J, Lee W, Jiang Z, Chen Z, Jhunjhunwala S, Haverty PM, et al. Genome and transcriptome sequencing of lung cancers reveal diverse mutational and splicing events. *Genome Research*. 2012 Dec;22(12):2315–27.
13. Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature*. 2008 Oct 23;455(7216):1069–75.
14. Ohashi K, Sequist L v., Arcila ME, Lovly CM, Chen X, Rudin CM, et al. Characteristics of lung cancers harboring NRAS mutations. *Clinical Cancer Research*. 2013 May 1;19(9):2584–91.
15. Jordan EJ, Kim HR, Arcila ME, Barron D, Chakravarty D, Gao JJ, et al. Prospective comprehensive molecular characterization of lung adenocarcinomas for efficient patient matching to approved and emerging therapies. *Cancer Discovery*. 2017;7(6):596–609.
16. Vivero M, French CA. 2 – Respiratory Tract and Mediastinum. *Cytology: Diagnostic Principles and Clinical Correlates*. 2021.
17. Vansteenkiste J, de Ruyscher D, Eberhardt WEE, Lim E, Senan S, Felip E, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment

- and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013;24(SUPPL.6).
18. Giaccone G. DRUG EVALUATION Targeting HER1/EGFR in cancer therapy: experience with erlotinib. *Future Oncol* [Internet]. 2005;1(4):449–60. Available from: www.futuremedicine.com
 19. Riely GJ, Rizvi NA, Kris MG, Milton DT, Solit DB, Rosen N, et al. Randomized phase II study of pulse erlotinib before or after carboplatin and paclitaxel in current or former smokers with advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Jan 10;27(2):264–70.
 20. Bishop JA, Teruya-Feldstein J, Westra WH, Pelosi G, Travis WD, Rekhtman N. P40 (Δ Np63) is superior to p63 for the diagnosis of pulmonary squamous cell carcinoma. *Modern Pathology*. 2012 Mar;25(3):405–15.
 21. Zhang, Y.-C., Zhou, Q., & Wu, Y.-L. Emerging challenges of advanced squamous cell lung cancer. 2016. *ESMO Open*, 2(Suppl 1), e000129. doi:10.1136/esmoopen-2016-000129
 22. Heist, R. S., Sequist, L. V., & Engelman, J. A. Genetic Changes in Squamous Cell Lung Cancer: A Review. *Journal of Thoracic Oncology*, 7(5), 2012. 924–933. doi:10.1097/jto.0b013e31824cc33
 23. Ettinger DS, Wood DE, Chair V, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, et al. Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 3.2020 Non-Small Cell Lung Cancer. 2020.
 24. Rami-Porta R, Ball D, Crowley J, Giroux DJ, Jett J, Travis WD, et al. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*. 2007 Jul;2(7):593–602.
 25. Sholl LM. Biomarkers in lung adenocarcinoma: A decade of progress. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2015 Apr 1;139(4):469–80.
 26. Jänne PA, Shaw AT, Pereira JR, Jeannin G, Vansteenkiste J, Barrios

- C, et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: A randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2013 Jan;14(1):38–47.
27. Chen Z, Cheng K, Walton Z, Wang Y, Ebi H, Shimamura T, et al. A murine lung cancer co-clinical trial identifies genetic modifiers of therapeutic response. *Nature*. 2012 Mar 29;483(7391):613–7.
 28. Nicoś M, Krawczyk P, Jarosz B, Sawicki M, Trojanowski T, Milanowski J. Prevalence of NRAS, PTEN and AKT1 gene mutations in the central nervous system metastases of non-small cell lung cancer. *Brain Tumor Pathology*. 2017 Jan 1;34(1):36–41.
 29. Ohashi K, Sequist L v., Arcila ME, Lovly CM, Chen X, Rudin CM, et al. Characteristics of lung cancers harboring NRAS mutations. *Clinical Cancer Research*. 2013 May 1;19(9):2584–91.
 30. Roudi R, Kalantari E, Keshtkar A, Madjd Z. Accuracy of c-KIT in lung cancer prognosis; a systematic review protocol” instead of c-KIT expression in lung cancer prognostic evaluation - A systematic review protocol. Vol. 17, *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. Asian Pacific Organization for Cancer Prevention; 2016. p. 863–6.
 31. Sakabe T, Azumi J, Haruki T, Umekita Y, Nakamura H, Shiota G. CD117 expression is a predictive marker for poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Oncology Letters*. 2017 May 1;13(5):3703–8.
 32. Guo YN, Liang L, Ren S, Wu M, Shi DC, Mo WJ, et al. CD117 expression is correlated with poor survival of patients and progression of lung carcinoma: A meta-analysis with a panel of 2645 patients. Vol. 70, *Polish Journal of Pathology*. Termedia Publishing House Ltd.; 2019. p. 63–78.
 33. Siegelin MD, Borczuk AC. Epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma. *Laboratory Investigation*. 2014 Feb;94(2):129–37.
 34. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J*

- Clin. 2014;64:9–29.
35. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J.* 2016;48:889–902.
 36. Friedlaender A, Banna G, Malapelle U, Pisapia P, Addeo A. Next generation sequencing and genetic alterations in squamous cell lung carcinoma: where are we today? *Front Oncol.* 2019;9:166.
 37. Chen, X., Xu, B., Li, Q., Xu, X., Li, X., You, X., & Yu, Z. (2020). Genetic profile of non-small cell lung cancer (NSCLC): A hospital-based survey in Jinhua. *Molecular genetics & genomic medicine*, 8(9), e1398. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1398>
 38. Hirsch, F. R., Suda, K., Wiens, J., & Bunn, P. A. (2016). New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer. *The Lancet*, 388(10048), 1012–1024. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31473-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31473-8)
 39. Chang, YS., Tu, SJ., Chen, YC. et al. Mutation profile of non-small cell lung cancer revealed by next generation sequencing. *Respir Res* 22, 3 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01608-5>
 40. Kerr KM, Dafni U, Schulze K, et al. Prevalence and clinical association of gene mutations through multiplex mutation testing in patients with NSCLC: results from the ETOP Lungscape Project. *Ann Oncol.* 2018;29(1):200-208. doi:10.1093/annonc/mdx629
 41. Pażik M, Michalska K, Żebrowska-Nawrocka M, Zawadzka I, Łochowski M, Balcerczak E. Clinical significance of HRAS and KRAS genes expression in patients with non-small-cell lung cancer - preliminary findings. *BMC Cancer.* 2021;21(1):130. Published 2021 Feb 6. doi:10.1186/s12885-021-07858-w
 42. Clark SB, Alsubait S. Non Small Cell Lung Cancer. [Updated 2021 Sep 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562307/>
 43. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and

- survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(4):252–271.
44. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87–108.
 45. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5–29.
 46. Laurie SA, Goss GD. Role of epidermal growth factor receptor inhibitors in epidermal growth factor receptor wild-type non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(8):1061–1069.
 47. Ren, Y., Yao, Y., Ma, Q., & Zhong, D. (2015). EGFR gene-mutation status correlated with therapeutic decision making in lung adenocarcinoma. *OncoTargets and therapy*, 8, 3017–3020. <https://doi.org/10.2147/OTT.S87146>
 48. Ren GJ, Zhao YY, Zhu YJ, et al. Tumor gene mutations and messenger RNA expression: correlation with clinical response to icotinib hydrochloride in non-small cell lung cancer. *Chin Med J (Engl).* 2011;124(1):19–25.
 49. Pao W, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, Somwar R, et al. (2005) Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2: e73.
 50. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, et al. (2009) Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361: 947–957.
 51. Sahoo R, Harini VV, Babu VC, Patil Okaly GV, Rao S, et al. (2011) Screening for EGFR mutations in lung cancer, a report from India. *Lung Cancer* 73: 316–319.
 52. Noronha, V., Prabhash, K., Thavamani, A., Chougule, A., Purandare, N., Joshi, A., Sharma, R., Desai, S., Jambekar, N., Dutt, A., & Mulherkar, R. (2013). EGFR mutations in Indian lung cancer patients: clinical correlation and outcome to EGFR targeted therapy. *PloS one*, 8(4), e61561. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061561>

53. Han JY, Park K, Kim SW, Lee DH, Kim HY, et al. (2012) First-SIGNAL: firstline single-agent iressa versus gemcitabine and cisplatin trial in never-smokers with adenocarcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 30: 1122–1128.
54. Wu, S. G., Liao, W. Y., Su, K. Y., Yu, S. L., Huang, Y. L., Yu, C. J., Chih-Hsin Yang, J., & Shih, J. Y. (2020). Prognostic Characteristics and Immunotherapy Response of Patients With Nonsquamous NSCLC With Kras Mutation in East Asian Populations: A Single-Center Cohort Study in Taiwan. *JTO clinical and research reports*, 2(2), 100140. <https://doi.org/10.1016/j.jtocrr.2020.100140>
55. Saito M, Shiraishi K, Kunitoh H, Takenoshita S, Yokota J, Kohno T. Gene aberrations for precision medicine against lung adenocarcinoma. *Cancer Sci*. 2016;107:713–720.
56. Ricciuti B, Leonardi GC, Metro G, et al. Targeting the KRAS variant for treatment of non-small cell lung cancer: potential therapeutic applications. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10:53–68.
57. Dearden S, Stevens J, Wu YL, Blowers D. Mutation incidence and coincidence in non small-cell lung cancer: meta-analyses by ethnicity and histology (mutMap). *Ann Oncol*. 2013;24:2371–2376.
58. Skoulidis F, Heymach JV. Co-occurring genomic alterations in non-small-cell lung cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2019;19:495–509.
59. Beau-Faller M, Texier M, Blons H, et al. Clinical relevance of EGFR- or KRAS-mutated subclones in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving erlotinib in a French prospective cohort (IFCT ERMETIC2 cohort—part 2). *Clin Lung Cancer*. 2019;20:222–230
60. El Osta B, Behera M, Kim S, et al. Characteristics and outcomes of patients with metastatic KRAS-mutant lung adenocarcinomas: the lung cancer mutation consortium experience. *J Thorac Oncol*. 2019;14:876–889.

61. Hsu HC, Thiam TK, Lu YJ, Yeh CY, Tsai WS, You JF, et al. Mutations of KRAS/NRAS/BRAF predict cetuximab resistance in metastatic colorectal cancer patients. *Oncotarget*. 2016; 7(16):22257–70. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8076> PMID: 26989027
62. Guo F, Gong H, Zhao H, Chen J, Zhang Y, Zhang L, et al. Mutation status and prognostic values of *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* and *PIK3CA* in 353 Chinese colorectal cancer patients. *Sci Rep*. 2018; 8(1):1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17765-5> PMID: 29311619
63. Ohashi, K., Sequist, L. V., Arcila, M. E., Lovly, C. M., Chen, X., Rudin, C. M., Moran, T., Camidge, D. R., Vnencak-Jones, C. L., Berry, L., Pan, Y., Sasaki, H., Engelman, J. A., Garon, E. B., Dubinett, S. M., Franklin, W. A., Riely, G. J., Sos, M. L., Kris, M. G., Dias-Santagata, D., Pao, W. (2013). Characteristics of lung cancers harboring NRAS mutations. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 19(9), 2584–2591. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-3173>
64. Litvak AM, Paik PK, Woo KM, et al. Clinical characteristics and course of 63 patients with BRAF mutant lung cancers. *J Thorac Oncol* 2014;9:1669-74.
65. Dagogo-Jack I, Martinez P, Yeap BY, et al. Impact of BRAF Mutation Class on Disease Characteristics and Clinical Outcomes in BRAF-mutant Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25:158-65.
66. Tan, I., Stinchcombe, T. E., Ready, N. E., Crawford, J., Datto, M. B., Nagy, R. J., Lanman, R. B., Gu, L., & Clarke, J. M. (2019). Therapeutic outcomes in non-small cell lung cancer with BRAF mutations: a single institution, retrospective cohort study. *Translational lung cancer research*, 8(3), 258–267. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.04.03>
67. Mu, Y., Yang, K., Hao, X., Wang, Y., Wang, L., Liu, Y., Lin, L., Li, J., & Xing, P. (2020). Clinical Characteristics and Treatment Outcomes of 65 Patients With BRAF-Mutated Non-small Cell Lung Cancer.

Frontiers in oncology, 10, 603.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00603>

68. Micke P, Basrai M, Faldum A, *et al*: Characterization of C-kit expression in small cell lung cancer: prognostic and therapeutic implications. Clin Cancer Res 9: 188-194, 2003.
69. Blackhall FH, Pintilie M, Michael M, *et al*: Expression and prognostic significance of kit, protein kinase B, and mitogen-activated protein kinase in patients with small cell lung cancer. Clin Cancer Res 9: 2241-2247, 2003.
70. Boldrini L, Ursino S, Gisfredi S, *et al*: Expression and mutational status of C-kit in small-cell lung cancer: prognostic relevance. Clin Cancer Res 10: 4101-4108, 2004
71. Dy GK, Miller AA, Mandrekar SJ, *et al*: A phase II trial of imatinib (ST1571) in patients with C-kit expressing relapsed small-cell lung cancer: a CALGB and NCCTG study. Ann Oncol 16: 1811-1816, 2005



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR



Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu
JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.

Contact Person: dr. Agussalim Bukhari.,MMed,PhD, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103, Fax : 0411-581431

LAMPIRAN 1

NASKAH PENJELASAN PADA SUBJEK

Keterangan :

Pada Penelitian ini, tidak menggunakan Naskah penjelasan pada subjek karena menggunakan data yang diperoleh dari pemeriksaan mutasi gen molekuler pasien pada rekam medis (data sekunder).

Peneliti,

dr. Sry Rahayu Alimuddin

NIM. C185182005

Penanggung jawab Peneliti :

- Nama : dr. Sry Rahayu Alimuddin
- Alamat : Jl. Mannuruki BTN Tabaria Blok D4 No 2 Makassar
- No Hp : 085255570777

Penanggung jawab medis

- Nama : dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P (K),FAPSR
- Alamat : Jl. Hertasing
- No Hp : 081245507117



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR



Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu
JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.

Contact Person: dr. Agussalim Bukhari.,MMed,PhD, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103, Fax : 0411-581431

Lampiran 2.

FORMULIR PERSETUJUAN SETELAH PENJELASAN (PSP) (INFORMED CONSENT)

Keterangan :

Pada Penelitian ini, tidak menggunakan formulir persetujuan setelah penjelasan (INFORMED CONSENT) pada subjek karena menggunakan data yang diperoleh dari pemeriksaan mutasi gen molekuler pasien pada rekam medis (data sekunder).

Penanggung jawab peneliti

- Nama : dr. Sry Rahayu Alimuddin
- Alamat : Jl. Mannuruki BTN Tabaria Blok D4 No 2 Makassar
- No Hp : 085255570777



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR



Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu
JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.

Contact Person: dr. Agussalim Bukhari.,MMed,PhD, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103, Fax : 0411-581431

LAMPIRAN 3

SUSUNAN TIM PENELITIAN

No.	Nama	Kedudukan dalam Penelitian
1.	dr. Sry Rahayu Alimuddin	Peneliti Utama
2	dr. Arif Santoso,Ph.D, Sp.P(K), FAPSR	Pembimbing I
3	Dr.dr. Erwin Arief,Sp.P(K),Sp.PD,K-P	Pembimbing II



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR



Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu
JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.

Contact Person: dr. Agussalim Bukhari.,MMed,PhD, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103, Fax : 0411-581431

LAMPIRAN 4

BIODATA PENELITI UTAMA

A. Identitas Diri

1	Nama Lengkap (dengan gelar)	dr. Sry Rahayu Alimuddin
2	Tempat dan Tanggal Lahir	Makassar, 27 Maret 1986
3	E-mail	ayualimuddin273@gmail.com
4	Alamat Rumah	Jl. Mannuruki BTN Tabaria Blok D4 No 2 Makassar
5	Nomor Telepon/HP	085255570777
6	Status	Menikah

B. Riwayat Pendidikan

	S-1
Nama Perguruan Tinggi	Universitas Hasanuddin
Bidang Ilmu	Kedokteran Umum
Tahun Masuk-Lulus	2010
JudulSkripsi/Thesis/Disertasi	
Nama Pembimbing/Promotor	
Nama Perguruan Tinggi	Universitas Hasanuddin
Bidang Ilmu	Kedokteran Umum
Tahun Masuk-Lulus	2005-2010
JudulSkripsi/Thesis/Disertasi	
Nama Pembimbing/Promotor	

C.Pemakalah Seminar Ilmiah (*Oral Presentation*) dalam 5 Tahun Terakhir

No.	Nama Pertemuan Ilmiah/Seminar	Judul Artikel Ilmiah	Waktu dan Tempat
1.	Konker Solo	Aspergiloma on former tuberculosis patient	2019

2	Konas Makassar	Giant pulmonary hamartoma-a rare case of benign lung tumor	2021
3	Indonesian Chronic Lung Disease International Meeting (ICLIME)	Giant pulmonary hamartoma-a rare case of benign lung tumor	2021

Semua data yang saya isikan dan tercantum dalam biodata ini adalah benar dan dapat dipertanggungjawabkan secara hukum. Apabila di kemudian hari ternyata dijumpai ketidaksesuaian dengan kenyataan, saya sanggup menerima risikonya.

Demikian biodata ini saya buat dengan sebenarnya untuk memenuhi salah satu persyaratan dalam pengajuan Etik penelitian pada Manusia untuk Komisi Etik Universitas Hasanuddin Makassar.

Makassar, Januari 2022



dr. Sry Rahayu Alimuddin
NIM. C185182005

LAMPIRAN 5

SURAT PERSETUJUAN ATASAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR

Pangkat/NIP : 19770715 200604 1012

Jabatan : Ketua Departemen Pulmonologi & Kedokteran Respirasi FK Unhas

Menerangkan bahwa yang bersangkutan di bawah ini :

Nama : dr. Sry Rahayu Alimuddin

Pangkat/NIM : C185181002

Jabatan : MPPDS Pulmonologi & Kedokteran Repirasi

Judul Proposal: Hubungan Mutasi Gen EGFR, KRAS, NRAS, BRAF, C-KIT pada Kanker Paru
Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil stadium lanjut terhadap karakteristik klinis
pasien

“

Menyetujui kepada yang bersangkutan di atas untuk meminta Permohonan Persetujuan Etik Penelitian Menggunakan Subyek Manusia di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Makassar , 27 januari 2022

**Ketua Departemen
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas**



dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR
NIP. 19770715 200604 1012



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR



Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu
JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.

Contact Person: dr. Agussalim Bukhari.,MMed,PhD, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103, Fax : 0411-581431

LAMPIRAN 6

DESKRIPSI PENELITIAN

A. JUDUL PENELITIAN

Hubungan Mutasi Gen EGFR, KRAS, NRAS, BRAF, dan C-KIT Pada Kanker paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil Terhadap Karakteristik Klinis Pasien

B. LATAR BELAKANG PENELITIAN

WHO telah mengklasifikasikan dari kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) menjadi 3 jenis utama: adenokarsinoma, karsinoma sel skuamous, dan sel besar. Adenokarsinoma adalah jenis paling umum KPKBSK yang menyumbang sekitar 40% dari kanker paru.⁽¹⁾ Adenokarsinoma paru adalah kanker paru primer jenis KPKBSK yang paling umum di Amerika Serikat dan memiliki hubungan kuat dengan riwayat merokok. Insiden dan kematian adenokarsinoma dilaporkan telah menurun, namun tetap menjadi penyebab utama kematian akibat kanker paru di Amerika Serikat.⁽³⁾

Adenokarsinoma paru biasanya berkembang dari kelenjar mukosa dan mewakili sekitar 40% dari semua kanker paru.⁽²⁾ Di sisi lain, karsinoma sel skuamous terdiri dari 25-30% dari semua kasus kanker paru. Ini muncul dari versi awal sel skuamosa di sel epitel saluran napas pada bronkial di sentral paru. Subtipe KPKBSK ini sangat berkorelasi dengan merokok. Karsinoma sel besar (tidak berdiferensiasi) menyumbang 5-10% dari kanker paru.⁽³⁾ Uji biomarker imunologis dan genomik tumor menjadi pemeriksaan yang rutin dilakukan terutama adenokarsinoma yang akan berkaitan dengan berbagai pilihan terapi. Biomarker penting antara lain mutasi gen *epidermal*

growth factor receptor (EGFR), *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog gene* (KRAS), Neuroblastoma-RAS (NRAS), BRAF dan c-kit.⁽⁴⁻¹¹⁾

Persentasi onkogen target yang diidentifikasi pada pasien Korea dengan Adenokarsinoma paru dimana onkogen yang bermutasi aktif yaitu EGFR (60%), mutasi KRAS (12%), mutasi NRAS (1,5%), dan mutasi BRAF (<1,0%).⁽¹²⁾ Epidermal growth factor receptor (EGFR) menjadi paling menarik karena EGFR paling sering diekspresikan di KPKBSK. Mutasi ini berkorelasi dengan karakteristik klinis yang diamati dari responden terhadap inhibitor tirosin kinase (TKI) termasuk jenis kelamin perempuan, etnis Asia, riwayat merokok tidak ada atau rendah, dan diagnosis adenokarsinoma paru.⁽⁵⁾

Selain EGFR juga di penelitian lain ditemukan bahwa mutasi NRAS telah diamati pada 0,7-1,2% pasien NSCLC⁽¹³⁻¹⁵⁾ dan KRAS (v-Ki-ras 2; viral Kirsten rat sarcoma 2 onkogen homolog) terjadi pada 30% adenokarsinoma paru dan sebagian besar terlihat pada perokok. NRAS- KPKBSK mutan memiliki perubahan genetik berbeda dibandingkan dengan mutan-KRAS. Secara khusus, KRAS dicirikan oleh sebagian besar mutasi di situs G12 dalam domain p-loop yang mengikat GTP-fosfat, sedangkan mutasi NRAS terutama berkerumun di situs Q61 dalam domain sakelar I yang dilestarikan yang berfungsi dalam hidrolisis GTP.⁽⁶⁾

Mutasi onkogen lain seperti *B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma* (BRAF) dan c-kit/CD117. BRAF ditemukan pada 9,3% pasien, Mutasi BRAF lebih banyak pada tipe adenokarsinoma (80%) dengan hanya satu kasus (20%) karsinoma sel skuamous.⁽¹⁰⁾ Ekspresi c-kit pada KPKBSK juga dipercaya memiliki hubungan potensial terhadap faktor patologis dan hasil klinis. Reseptor kit adalah protein transmembran 145~165 kd yang menunjukkan aktivitas protein tirosin kinase.⁽⁹⁾ Pemeriksaan mutasi onkogen merupakan salah satu cara untuk dapat memberikan terapi yang tepat terhadap pasien KPKBSK. Oleh sebab itu, perlu diketahui seberapa besar mutasi onkogen pada pasien kanker.

C. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang permasalahan diatas, maka dapat ditetapkan masalah atau pertanyaan penelitian yaitu bagaimana perbandingan ekspresi mutasi EGFR, KRAS, NRAS, BRAF, c-kit pada pasien KPKBSK stadium lanjut terhadap karakteristik klinis pasien?

D. TUJUAN

Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan ekspresi mutasi EGFR, KRAS, NRAS, BRAF dan c-kit pada KPKBSK stadium lanjut terhadap karakteristik klinis pasien.

Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui ekspresi mutasi EGFR pada KPKBSK stadium lanjut terhadap karakteristik klinis pasien
- 2) Mengetahui ekspresi mutasi KRAS pada KPKBSK stadium lanjut terhadap karakteristik klinis pasien
- 3) Mengetahui ekspresi mutasi NRAS pada KPKBSK stadium lanjut terhadap karakteristik klinis pasien
- 4) Mengetahui ekspresi mutasi BRAF pada KPKBSK stadium lanjut terhadap karakteristik klinis pasien
- 5) Mengetahui ekspresi mutasi C-KIT pada KPKBSK stadium lanjut terhadap karakteristik klinis pasien
- 6) Menganalisis perbandingan ekspresi mutase EGFR, KRAS, NRAS, BRAF, C-KIT pada KPKBSK stadium lanjut terhadap karakteristik klinis pasien
- 7) Menilai karakteristik klinis ekspresi pasien KPKBSK stadium lanjut terhadap karakteristik klinis pasien

E. Manfaat Penelitian

Penelitian ini akan memberikan manfaat sebagai berikut:

Bagi Peneliti

- Sebagai sarana untuk melatih pola pikir dan membuat penelitian berdasarkan metode penelitian yang baik dan benar.
- Sebagai sarana menerapkan dan memanfaatkan ilmu yang didapat selama pendidikan.
- Serta ilmu yang diperoleh juga akan membantu dalam edukasi prognostik yang lebih spesifik ke pasien dan keluarga

Bagi Pasien

Pengetahuan yang didapat dari penelitian ini diharapkan dapat membantu pasien kanker paru kelompok bukan sel kecil stadium lanjut dalam pemilihan terapi sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup.

Bagi Institusi

- Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai mutasi gen EGFR, KRAS, NRAS, BRAF, C_KIT pada pasien KPKBSK
- Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk penelitian lebih lanjut

F. Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini adalah mutase gen spesifik pada KPKBSK mempengaruhi karakteristik klinis pasien.

G. Desain Penelitian

Jenis penelitian ini merupakan penelitian observational analitik dengan desain cross sectional.

H. Sampel Penelitian

Populasi yang dimaksud Populasi penelitian adalah seluruh pasien kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) stadium lanjut, yang menjalani perawatan di RSUP Wahidin Sudirohusodo.

Kriteria Inklusi

- 1) Pasien Kanker paru karsinoma bukan sel kecil.
- 2) Penyakit telah memenuhi kriteria stadium lanjut
- 3) Pasien yang hasil pemeriksaan patologi anatominya bisa dilakukan pemeriksaan kadar EGFR, KRAS, NRAS, BRAF, dan C-KIT

Kriteria eksklusi

- 1) Data Rekam Medik yang tidak lengkap
- 2) Pasien memiliki penyakit keganasan lain
- 3) Kanker yang belum tegak jenis

I. Besar Sampel

$$n = \frac{(Z \alpha)^2 PQ}{d^2}$$

Keterangan :

$Z\alpha$ = Nilai Standar untuk 0.05 = 1.64, $Z\alpha^2 = 2.6896$

P = Proporsi variabel yang diteliti = 0,15

Q = 1-P=0,85

d =Tingkat ketetapan absolut yang dikehendaki = 0,1

n = 34,2924 \approx 34

Jumlah minimal sampel dalam penelitian ini adalah 34 sampel. Untuk menilai kemaknaan secara statistik maka diperlukan sampel minimal 30 sampel

J. Metode Pengumpulan Sampel

Sampel penelitian adalah seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusif, dengan cara pengambilan sampel adalah Total Sampling.

K. Waktu dan Tempat

Penelitian ini akan dilakukan di RSUP Wahidin Sudirohusodo. Pengumpulan data rekam medis pada pasien kanker paru karsinoma bukan sel kecil yang terdaftar pada bulan Januari 2019-Desember 2020, dilakukan pada bulan Februari 2022.

L. Definisi Operasional

Beberapa definisi operasional dalam penelitian ini adalah sebagai berikut :

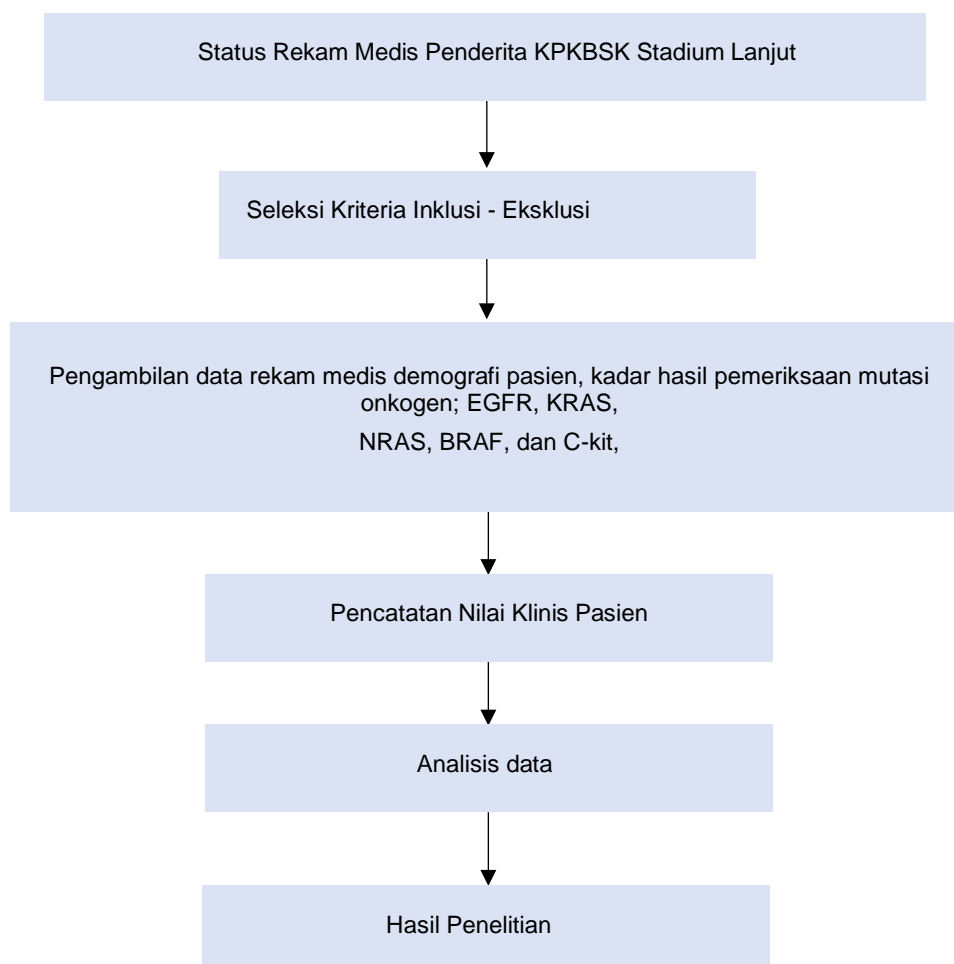
1. Pasien kanker paru karsinoma bukan sel kecil adalah kanker paru selain karsinoma sel kecil paru, mencakup adenokarsinoma, karsinoma sel skuamous dan karsinoma sel besar yang diketahui berdasarkan histopatologi/sitologi dari patologi anatomi

2. Ekspresi kadar EGFR, KRAS, NRAS, BRAF, dan c-kit adalah hasil pemeriksaan mutasi onkogenik secara kuantitatif dalam bentuk persentase menggunakan metode MALDI-TOF mass spectrometry sesuai yang tertulis di rekam medis.

3. Stadium lanjut adalah stadium kanker paru saat terdiagnosis minimal stadium IVA.

Karakteristik klinis pasien adalah data pasien yang meliputi Jenis kanker, klasifikasi TNM dan Stadium, Performance status, dan survival

M. Alur Penelitian



N. Etika Penelitian

Sebelum penelitian dilaksanakan, peneliti meminta keterangan kelayakan etik (ethical clearance) dari komisi etik penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN FAKULTAS KEDOKTERAN
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN
RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR



Sekretariat : Lantai 2 Gedung Laboratorium Terpadu

JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.

Contact Person: dr. Agussalim Bukhari.,MMed,PhD, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103, Fax : 0411-581431

LAMPIRAN 7.

ALAT DAN BAHAN YANG DIPAKAI DALAM PENELITIAN

ALAT DAN BAHAN PENELITIAN

Alat dan bahan yang digunakan adalah sampel (blok parafin) pasien KPKBSK. Pengukuran kadar mutasi gen dilakukan dengan cara Maldi of TOF, menghubungkan evaluasi molekuler dari banyak analit dan sensitivitas dan selektivitas tinggi dari spektrometri massa dengan informasi morfologi tentang distribusi spasial molekul dalam sel atau jaringan dan dengan demikian memberikan visualisasi yang tidak bias dari susunan biomolekul dalam jaringan