

**PERBANDINGAN KESINTASAN PASIEN KANKER PARU
KELOMPOK BUKAN SEL KECIL YANG MENDAPAT TERAPI
TARGET EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR-
TYROSIN KINASE INHIBITOR DAN YANG MENDAPAT
KEMOTERAPI LINI PERTAMA**

THE SURVIVAL RATE COMPARISON OF NON SMALL CELL
LUNG CARCINOMA PATIENTS WHO ARE GIVEN BY
]TARGET THERAPY EPIDERMAL GROWTH FACTOR
RECEPTOR-TYROSIN KINASE INHIBITOR AND THOSE
GIVEN BY FIRST-LINE CHEMOTHERAPY TREATMENT

Hasan Nyambe



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**PERBANDINGAN KESINTASAN PASIEN KANKER PARU KELOMPOK
BUKAN SEL KECIL YANG MENDAPAT TERAPI TARGET EPIDERMAL
GROWTH FACTOR RECEPTOR-TYROSIN KINASE INHIBITOR DAN
YANG MENDAPAT KEMOTERAPI LINI PERTAMA**

THE SURVIVAL RATE COMPARISON OF NON SMALL CELL LUNG
CARCINOMA PATIENTS WHO ARE GIVEN BY TARGET THERAPY
EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR-TYROSIN KINASE
INHIBITOR AND THOSE GIVEN BY FIRST-LINE CHEMOTHERAPY
TREATMENT

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Memperoleh gelar Dokter Spesialis-1

**Program Studi
Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan
Kedokteran Respirasi**

Disusun dan diajukan oleh

HASAN NYAMBE

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN ILMU KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR
2021**

LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)

**PERBANDINGAN KESINTASAN PASIEN KANKER PARU KELOMPOK BUKAN
SEL KECIL YANG MENDAPATKAN TERAPI TARGET *EPIDERMAL GROWTH
FACTOR RECEPTOR-TYROSIN KINASE INHIBITOR* DAN YANG MENDAPAT
KEMOTERAPI LINI PERTAMA**

Disusun dan diajukan oleh

HASAN NYAMBE

C118216103

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
penyelesaian studi Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi



Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping I

dr. Arif Santoso Sp.P (K), Ph.D., FAPSR
NIP. 19770715 2006604 1 012

Dr.dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, KP, Sp.P(K)
NIP. 19590412 198511 1 001

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran

Dr.dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K)
NIP. 19720617 2000 12 2 001

Prof.Dr. Budu, Ph.D, Sp.M (K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 1995 03 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN

Saya bertanda tangan di bawah ini:

Nama : HASAN NYAMBE
NIM : C118216103
Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan
Kedokteran Respirasi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 5 November 2021

Yang menyatakan



HASAN NYAMBE

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah mencurahkan cinta dan kasihNya sehingga penulis dapat menyelesaikan dengan baik salah satu persyaratan akhir pendidikan keahlian Tahap I di Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudddin. Penulis menyadari sepenuhnya bahwa keberhasilan penulis menyelesaikan pendidikan dan penyusunan tesis ini berkat karunia Allah yang Maha Esa dan tidak terlepas dari bimbingan, bantuan dan pengarahan berbagai pihak terutama guru-guru yang penulis hormati, para teman sejawat, paramedis dan nonmedis serta keluarga. Pada kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat:

1. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudddin : Prof. Dr.dr Andi Asadul Islam, Sp.BS (periode 2014-2018) dan Prof dr. Budu, Ph.D, Sp.M(K), M.Med.Ed (periode 2018- sekarang). Penulis mengucapkan terima kasih atas kesempatan dan bimbingan yang telah diberikan kepada penulis untuk belajar dan menimba pengalaman di Fakultas Kedokteran Unhas.
2. Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudddin : Dr.dr.Nur Ahmad Tabri, Sp.PD,K-P, Sp.P(K) (periode 2017-2020) dan dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K), FAPSR (periode 2021-sekarang). Beliau telah banyak memberikan

bimbingan dan pengarahan, petunjuk dan pengetahuan khususnya di bidang Pulmonologi saat penulis mulai mengikuti pendidikan ini.

3. Ketua Program Studi PPDS I Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FK Unhas: Dr.dr. Muh Ilyas SP.PD,K-P,Sp.P (K) (periode 2016-2020) dan Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.p (K) (periode 2021-sekarang) Beliau senantiasa tidak jemu memberikan bantuan, semangat dan dorongan kepada penulis untuk berkarya dan menyelesaikan pendidikan.
4. dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K), FAPSR Sebagai pembimbing utama penelitian ini di Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FK Unhas. Beliau telah banyak memberikan bimbingan, pengarahan, semangat dan penuh perhatian serta selalu bersedia menjadi tempat mengadu serta membesarkan hati penulis baik dalam bidang akademik atau non akademik.
5. Dr.dr.Nur Ahmad Tabri, Sp.PD,K-P, Sp.P(K) sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan usulan penelitian ini dan memotivasi untuk menyelesaikan usulan penelitian ini.
6. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis juga sampaikan kepada staf pengajar Dr.dr. Erwin Arief Sp.PD,K-P, Sp.P; Dr.dr. Harun Iskandar Sp.PD,K-P, Sp.P (K); dr. Nurjannah Lihawa Sp.P (K); Dr.dr. Djamaluddin Madolanngan, Sp.P(K); dr. Bulkis Natsir, Sp.P(K); dr.Sitti Nurisyah, Sp.P(K); dr. Harry Akza Putrawan, Sp.P(K)

dan dr. Edward Pandu Wiriansya, Sp.P(K) atas segala bimbingan dan pengarahan yang sangat berguna selama penulis mengikuti pendidikan di Departemen Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FK Unhas

7. Seluruh Staf administrasi di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin; Darmawangsa, Vera Risvani Angelina, S.KM, Husain dan Rahmat Hidayat S.Kom yang membantu dalam proses penelitian ini.
8. Penulis sampaikan juga terima kasih dan penghargaan atas kesempatan, bimbingan dan bantuan selama penulis mengikuti pendidikan keahlian kepada yang terhormat : Direktur RS Wahidin Sudirohusodo Makassar, Direktur RS Universitas Hasanuddin Makassar, Ketua Departemen Ilmu Kesehatan Anak FK Unhas/RSWS Makassar, Ketua Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular FK Unhas/RSWS Makassar, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam RS Unhas/RSWS Makassar, Ketua Departemen Anestesi dan Terapi Intensif FK Unhas/RSWS Makassar, Kepala Instalasi Gawat Darurat RS Unhas/RSWS Makassar, Kepala Sub Bagian Bedah Toraks RS Unhas/RSWS Makassar, Ketua Departemen Radiologi FK Unhas/RSWS Makassar, Kepala SMF Mikrobiologi dan Patologi Klinik RS Unhas/RSWS Makassar, ketua Departemen Rehabilitasi Medik RS Unhas/RSWS Makassar, dan Kepala unit Radioterapi RS Unhas/RSWS Makassar. Beserta seluruh staf paramedis yang tidak mungkin penulis sebut satu persatu. Penulis mengucapkan terima kasih

atas kesempatan dan bimbingan yang telah diberikan kepada penulis untuk belajar dan menimba pengalaman disemua tempat tersebut.

9. Terima kasih penulis sampaikan kepada pimpinan, seluruh paramedis dan staf di Poliklinik paru, poliklinik asma/PPOK, bangsal Infection center RSWS atas kerjasamanya selama penulis menjalani pendidikan spesialis.
10. Tak lupa juga penulis sampaikan rasa terima kasih untuk rekan-rekan peserta PPDS Pulmonologi atas kerjasama, kekompakan, dukungan dan perhatian terhadap penulis selama menempuh pendidikan ini khususnya kepada angkatan July 2006 kepada dr. Sitti Munawarah, dan dr. Rina Anggriany, dan kepada Chief andalan dimasanya kami dr Syarifuddin Sp.P, dr Yacob Arawamin Batkunde Sp.P. kenangan indah yang penulis rasakan selama menempuh pendidikan ini, hal tersebut tak akan terlupakan sampai akhir hayat penulis dan semoga persaudaraan ini akan tetap berlangsung selamanya dan kita semua dapat meraih keberhasilan di tempat tugas masing-masing.
11. Rasa hormat dan terima kasih yang tiada terhingga penulis sampaikan kepada orang tua almarhum Nyambe Massi dan almarhumah Rahmatiah yang telah membesarkan, mendidik, mencurahkan kasih sayang dan memberikan dorongan serta doa yang tiada hentinya. Terimakasih juga saya haturkan kepada istri tercinta dr. Andi Tenri Padad, M.Med.Ed. Sp.KJ atas segala rasa sayang, kesabaran dan keikhlasan yang luar biasa mengizinkan penulis kembali melanjutkan

pendidikan, memberikan semangat, dukungan, motivasi dan doa yang tiada putusnya. Begitu pula kepada permata hatiku, Muh Royyan Hasan, Naufal Al Fathin, dan Adeeva Ayudia Fathina yang merupakan harta paling berharga dan tak ternilai, cahaya mata, penyejuk hati sekaligus sumber semangat dan inspirasi yang senantiasa memberikan energi untuk mampu menyelesaikan penelitian dan pendidikan ini.

Akhirnya dengan segala kerendahan hati dan mengingat keterbatasan dalam pengetahuan dan kemampuan, penulis menyadari bahwa tesis ini masih terdapat kekurangan. Untuk itu segala masukan dan perbaikan terhadap tesis ini sangat penulis harapkan. Pada kesempatan ini penulis menyampaikan permohonan maaf yang tulus kepada semua pihak atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan selama penulis mengikuti pendidikan. Semoga ilmu yang penulis dapatkan dapat berguna bagi sesama, agama, bangsa dan negara serta semoga Allah Yang Maha Pengasih dan Penyayang selalu melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Amin Ya Rabbal alamin.

Makassar , Oktober 2021

Penulis

dr. Hasan Nyambe

ABSTRAK

HASAN NYAMBE : Perbandingan kesintasan pasien kanker paru kelompok bukan sel kecil yang mendapat terapi target *Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosin Kinase Inhibitor* dan yang mendapat Kemoterapi lini pertama. (dibimbing oleh **dr.Arif Santoso Sp.P(K), Ph.D., FAPSR** dan **Dr.dr Nur Ahmad Tabri Sp.PD,K-P.,Sp.P(K)**)

PENDAHULUAN. Kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) terdiri dari nonskuamosa dan skuamosa. Kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil nonskuamosa adalah adenokarsinoma dan karsinoma sel besar. Saat ini terapi kanker paru sangat berkembang dari agen kemoterapi sampai terapi target terutama EGFR-TKI. Penelitian ini bertujuan untuk menilai kesintasan pasien KPKBSK yang mendapat kemoterapi lini pertama dibandingkan terapi EGFR-TKI di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar.

METODE. Penelitian ini adalah penelitian retrospektif antara tahun 2017 sampai 2019 dari rekam medis pasien KPKBSK yang mendapatkan kemoterapi lini pertama dan EGFR-TKI. Pasien dikemoterapi dengan *platinum based* dan EGFR-TKI diterapi gefitinib 1x250 mg/hari atau erlotinib 1x150 mg/hari dan atau afatinib 1x40 mg/hari. Kesintasan dinilai dari mulai tegak diagnosis sampai pasien meninggal atau saat penelitian dihentikan.

HASIL. Dari 239 sampel KPKBSK terdiri dari 135 pasien yang mendapat kemoterapi lini pertama dan 104 pasien yang diterapi EGFR-TKI. Berdasarkan karakteristik pasien, usia terbanyak adalah lebih 40 tahun (kemoterapi 124 (91,9%) dan EGFR-TKI 101 (97,1%) dengan jenis kelamin laki-laki yang mendominasi (kemoterapi 98 (72,6%), EGFR-TKI 64 (61,5%). Pasien merokok yang mendapat kemoterapi lini pertama 65,2% dan EGFR-TKI 61,5% dengan IB terbanyak untuk kemoterapi (IB berat 28,9%) dan untuk EGFR-TKI (IB sedang 26,9%). Jenis histologi adenokarsinoma 73,2% dengan dominasi stage IV 86,6% (kemoterapi 83,7% dan EGFR-TKI 90,4%). Kesintasan 6 bulan 98,7%, 1 tahun 94,1% dan kesintasan 2 tahun 24,3%. Masa tengah tahan hidup (MTTH) pasien yang mendapat EGFR-TKI lebih lama sedikit dibandingkan yang mendapat kemoterapi lini pertama (21 bulan versus 20 bulan). PFS bulan ke 18 menunjukkan bahwa pasien yang diterapi dengan EGFR-TKI adalah 15 bulan, sedangkan pasien yang mendapat kemoterapi adalah 11 bulan. (P 0,000).

KESIMPULAN. kesintasan pada pasien KPKBSK yang menerima terapi target EGFR-TKI secara signifikan memiliki tingkat kelangsungan hidup tertinggi dibandingkan dengan kemoterapi. Progresifitas lebih cepat terjadi pada pasien dengan kemoterapi lini I dibandingkan EGFR-TKI. Faktor yang paling mempengaruhi angka tahan hidup adalah jenis terapi dengan nilai $p < 0,05$.

KATA KUNCI: KPKBSK, kemoterapi, EGFR-TKI, Kesintasan, PFS

ABSTRACT

HASAN NYAMBE .The survival rate comparison of non small cell lung carcinoma patients who are given by target therapy epidermal growth factor receptor-tyrosin kinase inhibitor and those given by first-line Chemotherapy treatment (supervised by **dr.Arif Santoso Sp.P(K), Ph.D., FAPSR** and **Dr.dr Nur Ahmad Tabri Sp.PD,K-P.,Sp.P(K)**)

BACKGROUND. Lung cancer is the type of non-small cell carcinoma (NSCLC) consists of non-squamous and squamous. Non-small cell lung cancer of non squamous types consist of adenocarcinoma and large cell carcinoma. Currently, lung cancer therapy is highly developed of chemotherapeutic agents to targeted therapy especially EGFR-TKI. This study aims to assess the survival rate of NSCLC patients who receive first line chemotherapy and those who receive EGFR-TKI therapy at Wahidin Sudirohusodo hospital.

METHODS. This study is a retrospective study between 2017 to 2019 from the medical records of NSCLC patients who receive first-line chemotherapy and those who receive EGFR-TKI. Patients with platinum-based chemotherapy and EGFR-TKI with gefitinib therapy 1x250 mg/day or erlotinib 1x150mg/day and or afatinib 1x40 mg/day. Survival rate assessed from start to erect the diagnosis until the patient dies or when the study is discontinued.

RESULTS. From 239 subject of NSCLC patients consisted of 135 patients who receive first-line chemotherapy, and 104 patients are treated with EGFR-TKI. Based on the characteristics of the patients, most are more than 40 years old (chemotherapy 124 (91.9%) and EGFR-TKI 101 (97.1%) with the male gender that dominates (chemotherapy 98 (72.6%), EGFR-TKI 64 (61.5%). Smoking patients who received first-line chemotherapy are 65.2% and 61.5% of EGFR-TKIs with chemotherapy highest IB (severe IB 28.9%) and for EGFR-TKI (moderate IB are 26.9%). 73.2% of adenocarcinoma histology type with a predominance of stage IV 86.6% (83.7% for chemotherapy and EGFR-TKI 90.4%). Survival rate of patients are 98,7% for 6 months survival, 1 year survival rate is 94.1% and 2 years survival rate of 24.3%. Median survival patients who receiving EGFR-TKI longer than they received first- line chemotherapy (21 months versus 20 months). The 18 month PFS showed that patients treated with EGFR-TKI were 15 months, while patients receiving chemotherapy was 11 months. (P 0.000).

CONCLUSION. Survival rates in NSCLC patients with EGFR-TKI therapy had significantly the highest survival rates compared with all other chemotherapy. Progression was faster in patients with first-line chemotherapy than EGFR-TKI. The factors that most influence the survival rate is type of therapy with p value<0.05.

KEYWORDS: KPKBSK, chemotherapy, EGFR-TKI, Survival, PFS

DAFTAR ISI

SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
SURAT PERNYATAAN	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	5
1.4. Manfaat Penelitian	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Penatalaksanaan KPKBSK Stadium Awal (I dan II)	7
2.2. Penatalaksanaan KPKBSK Stadium III	7
2.3 Penatalaksanaan KPKBSK Stadium IV	9
2.4 Kemoterapi KPKBSK	9
2.5 Mutasi EGFR Sebagai Terapi Target	17
2.6 Penelitian Mutasi EGFR	18
2.7 Faktor Prediktif Mutasi EGFR	20
2.8 Kesintasan Pasien KPKBSK dengan Terapi Target dan Kemoterapi	25
2.9 Faktor yang mempengaruhi kesintasan	27
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1 Desain Penelitian	30
3.2 Lokasi Penelitian	30

3.3. Waktu Penelitian	30
3.4 Pengumpulan Data	30
3.5 Populasi Penelitian	30
3.6 Sampel Penelitian	31
3.7 Kriteria Penelitian	31
3.8 Teknik Pengambilan sampel	32
3.9 Besar Sampel	32
3.10 Kerangka Teori	33
3.11 Kerangka Konsep.....	34
3.12 Definisi Operasional.....	35
3.13. Bahan dan Cara Kerja.....	37
3.14 Pengolahan Data	39
3.15 Analisis Data	39
3.16 Penyajian Data.....	40
3.17 Interpretasi Data.....	40
3.18 Pelaporan.....	40
3.19 Organisasi Penelitian	40
3.20 Etika Penelitian	41
3.21 Alur Penelitian	41
BAB IV HASIL PENELITIAN	
4.1 Karakteristik Pasien	42
4.2 Analisis Kesintasan (Kaplan-Meier)	45
4.3 Progression-Free Survival	47
4.4 Kesintasan 2 tahun pasien KPKBSK	49
4.5 Analisis Bivariat	51
4.6 Analisis Multivariat	52
BAB V PEMBAHASAN	
5.1 Karakteristik Pasien	54
5.2 Pengaruh EGFR-TKI dan Kemoterapi terhadap Kesintasan dan <i>Progression-Free Survival</i> pasien KPKBSK	60
5.3 Kesintasan dan Faktor yang Mempengaruhi	62

5.4 Keterbatasan Penelitian	64
-----------------------------------	----

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

6.2 Kesimpulan	65
----------------------	----

6.3 Saran	66
-----------------	----

DAFTAR PUSTAKA	67
----------------------	----

Lampiran	76
----------------	----

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 . EGFR beserta ligan dan reseptornya	14
Gambar 2. Sebaran ekson EGFR berhubungan dengan respon klinis pemberian EGFR-TKI	16
Gambar 3. Kesintasan dengan gefitinib. pada (a) penelitian INSTEP tanpa melakukan skrining mutasi EGFR dan (b) penelitian Inoue dkk yang melakukan skrining mutasi EGFR	17
Gambar 4. <i>Progression-Free Survival</i> kelompok gefitinib dan kelompok karboplatin paklitaksel pada (a) penelitian IPASS (b) penelitian IPASS dengan populasi pasien mutasi EGFR (c) penelitian Maemondo dkk: yang melakukan skrining mutasi EGFR	19
Gambar. 5 Kerangka Teori	29
Gambar. 6 Kerangka Konsep	30
Gambar .7 Bagan Alur Penelitian	37
Gambar 8. Progression-Free survival 12 bulan pasien KPKBSK non skuamosa yang mendapatkan kemoterapi lini I dan yang mendapat EGFR-TKI lini I di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar	44
Gambar 9. Progression-Free survival 18 bulan pasien KPKBSK non skuamosa yang mendapatkan kemoterapi lini I dan yang mendapat EGFR-TKI lini I di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar.	45
Gambar 10. Kesintasan pasien KPKBSK non skuamosa yang mendapatkan kemoterapi lini I dan yang mendapat EGFR-TKI lini I di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar.	46
Gambar 11. Kesintasan 6 bulan (A) dan kesintasan 12 bulan (B) pasien KPKBSK non skuamosa yang mendapatkan kemoterapi lini I dan yang mendapat EGFR-TKI lini I di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar	47

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Regimen Kemoterapi lini pertama KPKBSK	10
Tabel 2.1 Karakteristik pasien KPKBSK yang mendapat Kemoterapi lini I dan Terapi EGFR-TKI	40
Tabel 2.2 Distribusi Pasien KPKBSK yang mendapat EGFR- TKI dan yang mendapat kemoterapi lini I di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari 2017 sampai Desember 2019	41
Tabel 2.3. Kesintasan berdasarkan karakteristik pasien KPKBSK di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar	43
Tabel 2.4. Kesintasan pasien KPKBSK di RS Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2019 sampai Desember 2019	47
Tabel 2.5 Analisis bivariat dengan regresi Cox pasien KPKBSK Non skuamosa yang mendapat kemoterapi lini pertama dan terapi EGFR-TKI di RS Wahidin Sudirohusodo periode Januari 2017 sampai Desember 2019.	48
Tabel 2.6. Analisis multivariat dengan regresi cox model interaksi	49

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 LATAR BELAKANG

Insiden dan mortalitas kanker merupakan masalah kesehatan utama di semua negara, diperkirakan dalam beberapa dekade mendatang akan tetap menjadi masalah kesehatan masyarakat yang utama, terutama di negara berkembang.¹ Kanker paru, terutama Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) dianggap sebagai salah satu penyebab utama kematian di banyak negara, terutama negara berkembang. Alasannya adalah bahwa penyakit ini seringkali tidak bergejala tahap awal. Dengan demikian, sebagian besar kasus kanker paru hanya dapat terdiagnosis pada stadium lanjut sehingga mengakibatkan angka kematian yang tinggi.²

Kanker paru merupakan kanker paling umum kedua dan penyebab utama kematian akibat kanker di Amerika Serikat. Diperkirakan terjadi 247.270 kasus baru kanker paru pada tahun 2020, dengan 130.340 kasus laki-laki dan 116.930 kasus perempuan. Meskipun terjadi penurunan angka kematian akibat pembatasan penggunaan tembakau dan efek dari diperkenalkannya pedoman skrining, akan tetapi tetap diperkirakan sekitar 140.730 kematian akibat kanker paru pada tahun 2020.^{3,4} Di Indonesia, tahun 2020 kanker paru menyumbang persentase mortalitas hingga 11,4% dari total kematian kasus akibat kanker, dan diprediksi akan

mengalami peningkatan kasus baru mencapai 83% dari tahun 2018 menjadi 54,983 pada tahun 2040.⁵

Terdapat dua jenis utama kanker paru yaitu kanker paru jenis sel kecil sekitar 20% dan kanker paru kelompok bukan sel kecil (KPKBSK). Jenis kanker paru adenokarsinoma merupakan kelompok KPKBSK yang paling banyak di dunia.^{4,6} Penelitian epidemiologi *World Health Organization* (WHO) menunjukkan prevalens adenokarsinoma paru sekitar 40 % dari seluruh KPKBSK. Insiden adenokarsinoma paru semakin meningkat di Asia dan Amerika Utara terutama pada perempuan, usia muda dan laki-laki yang bukan perokok.^{7,8} Data Rumah Sakit Persahabatan tahun 2004-2006 menunjukkan pasien adenokarsinoma paru merupakan jenis kanker paru yang paling banyak ditemukan sebesar 56,3 %.⁹

Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) mewakili kira-kira 80% total keganasan pulmoner dan Sebagian besar pasien KPKBSK ini datang sudah dalam stadium lanjut dan prognosisnya buruk.⁹ Buruknya prognosis kanker paru disebabkan oleh faktor terutama oleh perjalanan penyakit yang telah lanjut pada saat diagnosis dapat ditegakkan, data dari RS Persahabatan menunjukkan bahwa pasien yang telah terdiagnosis kanker paru rata-rata telah berada pada stadium IIIB dan IV.⁹ Begitu juga dengan laporan kunjungan pasien di RS Wahidin Sudirohusodo menunjukkan hal yang serupa bahwa rata-rata pasien telah berada pada stadium minimal IVA.

Selama 20 tahun terakhir sejumlah upaya telah dilakukan guna mengurangi angka kematian pada penderita kanker paru seperti penggunaan terapi pembedahan, radioterapi, kombinasi kemoterapi ataupun kombinasi seluruhnya. Namun perbaikan kelangsungan hidup masih kecil. Banyak perkembangan bermakna dalam terapi sistemik, radiasi onkologi serta Teknik pembedahan, namun pasien kanker masih belum sepenuhnya dapat diobati.^{1,2,9}

Agen kemoterapi konvensional bekerja menghambat sel kanker secara tidak spesifik sehingga menimbulkan toksisitas tidak hanya bagi sel kanker namun bagi sel normal. Banyak agen sitotoksik mempunyai batas terapi yang sempit sehingga cenderung memberi efek samping yang lebih besar di bandingkan manfaatnya. Terapi yang mengarah jalur spesifik yang menghentikan pertumbuhan kanker dapat mengurangi toksisitas bagi sel normal sehingga meningkatkan tolerabilitas. Paradigma terapi telah bergeser menjadi lebih rasional kearah terapi target dengan penemuan obat anti kanker yang baru. Terapi target menyerang elemen sel kanker yang penting untuk pertumbuhan ataupun ketahanan hidup sel kanker, serta mencegah efek samping berat karena pemberian sitotoksik konvensional. Agen terapi target yang bekerja menghambat jalur sinyal *Epidermal growth factor receptor* dan *Tyrosin kinase inhibitor* (EGFR-TKI) seperti gefitinib erlotinib dan afatinib telah mulai digunakan dan menjadi contoh pergeseran paradigma terapi.⁷

Tyrosine Kinase Inhibitors (TKI) merupakan terapi molekuler tertarget yang digunakan pada penderita kanker paru dengan mutasi EGFR positif untuk menghentikan pertumbuhan sel kanker.¹⁰ Aplikasi klinis terhadap terapi EGFR-TKI telah dilakukan dan dilaporkan dapat meningkatkan angka ketahanan hidup lebih dari 30 bulan pada penderita kanker paru NSCLC stadium lanjut.¹¹ sebaliknya Tomasini.P dkk memperlihatkan bahwa Kesintasan dan PFS lebih lama dengan pemberian kemoterapi dibandingkan dengan EGFR-TKI. Oleh karena itu, dibutuhkan suatu informasi terkait efikasi dari terapi EGFR-TKI dan kemoterapi seiring dengan perkembangan variasi agen terapi yang semakin luas digunakan.¹²

Di Indonesia penatalaksanaan KPKBSK terutama adenokarsinoma dengan menggunakan target terapi sejak tahun 2012 mulai mendapat sinyal yang positif dari pemerintah yaitu para peserta Asuransi Kesehatan yang mengalami sakit tumor paru jenis adenokarsinoma dengan pemeriksaan EGF positif, biaya pelayanan penggunaan obat terapi target di tanggung penuh. Sehingga pasien dengan KPKBSK memiliki peluang di terapi baik dengan kemoterapi maupun dengan terapi target EGFR-TKI. Penelitian ini mencoba mengetahui perbandingan kesintasan pasien KPKBSK yang mendapat EGFR-TKI dan rumah sakit Wahidin Sudirohusodo Makassar dan yang yang mendapat kemoterapi lini pertama.

I.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang permasalahan diatas, maka dapat ditetapkan masalah atau pertanyaan penelitian yaitu bagaimana angka kesintasan

pasien kanker paru kelompok bukan sel kecil yang mendapat terapi target *Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosin Kinase Inhibitor* (EGFR-TKI) dan yang mendapat kemoterapi lini pertama.

I.3 TUJUAN PENELITIAN

I.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui kesintasan pasien KPSBSK yang mendapatkan terapi target EGFR-TKI dan yang mendapatkan kemoterapi lini pertama

I.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik sosio demografis (umur, jenis kelamin, suku, riwayat merokok) pasien KPKBSK dan hubungannya dengan angka kesintasan 2 tahun
2. Mendapatkan angka kesintasan pasien KPKBSK yang diterapi kemoterapi lini pertama (karboplatin dan paklitaksel, karboplatin dan etoposide, karboplatin dan vinorelbine)
3. Mendapatkan angka kesintasan 2 tahun pasien KPKBSK yang diterapi EGFR-TKI (gefitinib, erlotinib, afatinib)
4. Mendapatkan angka *Progression-Free Survival* (PFS) pasien KPKBSK yang diterapi kemoterapi lini pertama (karboplatin dan paklitaksel, karboplatin dan etoposide, karboplatin dan vinorelbine)
5. Mendapatkan angka *Progression-Free Survival* (PFS) pasien KPKBSK yang diterapi EGFR-TKI (gefitinib, erlotinib, afatinib)

6. Mendapatkan angka perbandingan kesintasan pasien KPKBSK baik yang diterapi dengan kemoterapi lini I maupun dengan EGFR-TKI

I.4 MANFAAT PENELITIAN

I.4.1 untuk peneliti

1. Menambah pengetahuan dan meningkatkan kompetensi mengenai cara berpikir ilmiah dan membuat penelitian ilmiah.
2. Memberikan pengetahuan mengenai angka kesintasan 2 tahun dan PFS pasien-pasien KPKBSK yang mendapat terapi target EGFR-TKI (gefitinib dan erlotinib, afatinib) dan yang mendapat kemoterapi lini pertama.
3. Mengetahui efikasi terapi target EGFR-TKI dan kemoterapi lini pertama pada pasien-pasien KPKBSK

I.4.2 Untuk pasien

Mempertimbangan pemilihan terapi target EGFR-TKI (gefitinib dan erlotinib, afatinib) pada pasien kanker paru kelompok bukan sel kecil

I.4.3 Untuk Institusi

1. Mengetahui angka keberhasilan terapi target pada pasien dengan diagnosis pasien kanker paru kelompok bukan sel kecil yang diberikan terapi target EGFR-TKI (gefitinib dan erlotinib, afatinib) dengan kemoterapi lini pertama serta hubungannya dengan angka kesintasan 2 tahun
2. Sebagai data dasar untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 PENATALAKSANAAN KPKBSK STADIUM AWAL (I DAN II)

Penatalaksanaan utama untuk KPKBSK yang dapat dioperasi (stadium I dan II) adalah pembedahan yang memberikan pilihan terbaik untuk kelangsungan hidup jangka panjang.¹³ Tingkat kelangsungan hidup lima tahun setelah reseksi bedah adalah 60% -80% untuk KPKBSK stadium I dan 30% -50% untuk pasien KPKBSK stadium II.¹³ Untuk pasien yang menolak reseksi bedah atau dengan tumor yang tidak dapat dioperasi, radioterapi primer dapat digunakan seperti *stereotactic body radiotherapy* (SBRT) untuk pasien berisiko tinggi atau tumor yang tidak dapat dioperasi. Sampai saat ini, kemoterapi adjuvan berbasis platinum terbukti bermanfaat untuk pasien KPKBSK stadium II dan merupakan strategi pengobatan yang direkomendasikan untuk pasien yang direseksi seluruhnya.¹⁴

2.2 PENATALAKSANAAN KPKBSK STADIUM III

Stadium III KPKBSK adalah penyakit heterogen, dan bervariasi dari tumor yang dapat direseksi dengan metastasis mikroskopis sampai ke kelenjar getah bening hingga penyakit besar yang tidak dapat dioperasi yang melibatkan beberapa nodul lokal.¹⁵ Tingkat Kesintasan 5 tahun bervariasi antara 10% sampai 15% untuk penyakit stadium IIIA-N2 dan 2% sampai 5% untuk stadium IIIA dengan keterlibatan mediastinum.¹⁶ Pada

populasi pasien KPKBSK stadium III yang heterogen ini, strategi pengobatan, termasuk radioterapi, kemoterapi, dan reseksi bedah ditentukan oleh lokasi tumor dan apakah dapat direseksi. Meta-analisis dari banyak studi klinis menunjukkan bahwa kemoterapi neoadjuvan memberikan peningkatan 5% sampai 6% dalam kelangsungan hidup lima tahun.^{17,18}

Pasien stadium IIIA yang tidak dapat dioperasi, pengobatan standar dapat mencakup kombinasi kemoterapi dan terapi radiasi (kemoradiasi) secara berurutan atau bersamaan, dan terapi radiasi eksternal untuk pasien yang tidak dapat diobati dengan terapi kombinasi. Meta-analisis dari beberapa studi klinis acak menunjukkan bahwa terapi kemoradiasi berbasis platinum memberikan penurunan 10% yang signifikan dalam risiko kematian jika dibandingkan dengan terapi radiasi saja.¹³ Beberapa investigasi klinis menunjukkan bahwa pembedahan radikal pada pasien Stadium IIIA dengan tumor primer besar dapat meningkatkan hingga 50% dalam tingkat kelangsungan hidup 5 tahun dibandingkan dengan pasien dengan reseksi tidak lengkap.^{13,17}

Stadium IIIB KPKBSK mewakili sekitar 17,6% dari semua kanker paru dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun dari 3% sampai 7%. Pilihan dan urutan pengobatan untuk stadium IIIB KPKBSK ditentukan berdasarkan lokasi keterlibatan tumor dan performance Status (PS) pasien. Umumnya, pasien dengan KPKBSK stadium IIIB tidak mendapatkan

keuntungan dari operasi saja. Terapi standar untuk pasien ini terdiri dari kombinasi sekuensial kemoterapi atau terapi radiasi eksternal.¹⁵

2.3 PENATALAKSANAAN KPKBSK STADIUM IV

Pilihan pengobatan untuk pasien KPKBSK stadium IV tergantung pada banyak faktor termasuk, komorbiditas, PS, histologi, dan fitur genetik molekuler dari kanker.^{19,20} Pilihan pengobatan standar untuk penyakit KPKBSK stadium IV dapat mencakup terapi radiasi eksternal paliatif, kemoterapi kombinasi, kemoterapi kombinasi dan target terapi, dan terapi laser atau terapi radiasi endoskopi internal sesuai kebutuhan.²¹

2.4 KEMOTERAPI KPKBSK

Obat anti kanker yang digunakan dalam rejimen kemoterapi untuk kanker paru terutama KPKBSK adalah sebagai berikut.

Sisplatin dan karboplatin

Sisplatin atau cis-diamminedichloroplatinum (II), adalah obat kemoterapi yang banyak digunakan untuk pengobatan berbagai kanker manusia termasuk kanker kandung kemih, kepala dan leher, paru, ovarium dan testis. Obat ini efektif terhadap berbagai jenis kanker, termasuk karsinoma, tumor sel germinal, limfoma, dan sarcoma. Mekanisme kerjanya dikaitkan dengan kemampuannya berikatan dengan basis purin pada DNA, mengganggu mekanisme perbaikan DNA, menyebabkan kerusakan DNA dan kemudian menginduksi

apoptosis pada sel kanker.^{22,23} Ditemukan beberapa analog sisplatin dan hanya karboplatin yang teruji sebagai obat kanker. Karboplatin adalah senyawa platinum generasi kedua dengan spektrum sifat anti neoplastic yang luas. Karboplatin mengandung atom platinum yang dikomplekskan dengan dua kelompok ammonia dan residu cyclobutene-dicarboxyl. Agen ini diaktifkan secara intraseluler, membentuk kompleks-kompleks platinum reaktif yang berikatan dengan kelompok-kelompok nukleofilik seperti situs-situs yang kaya GC dalam DNA, dengan demikian menginduksi ikatan silang antar DNA dan intrastrand, serta ikatan silang DNA-protein. Efek-efek DNA dan protein yang diinduksi oleh karboplatin ini menghasilkan apoptosis dan penghambatan pertumbuhan sel. Agen ini memiliki aktivitas tumorisidal mirip dengan senyawa induknya, sisplatin, tetapi lebih stabil dan kurang toksik. Regimen kemoterapi untuk kanker paru berbasis platinum dapat menggunakan sisplatin atau karboplatin, dengan 1 jenis obat kanker lainnya dengan siklus 3 minggu atau 21 hari.^{24,25}

Paklitaksel

Kemoterapi golongan taxane bekerja pada siklus sel fase G2-M. ada dua obat dari kelompok taxane yang digunakan untuk kemoterapi kanker paru yaitu paklitaksel dan dosetaksel. Paklitaksel adalah prototipe obat antitumor dari taxane family dan merupakan produk alami pertama yang terbukti menstabilkan mikrotubulus. Mekanisme kerja yang unik ini berbeda dengan racun mikrotubulus lainnya, seperti

vinca alkaloid, colchicine, dan cryptophycines, yang menghambat polimerisasi tubulin. Taxane menghambat progresivitas siklus sel melalui gangguan sentrosom, menginduksi spindle abnormal dan penekanan dinamika mikrotubulus splindle. Paklitaksel menginduksi terjadinya mitotic arrest dengan mangaktivasi mitotic checkpoint (thr spindle assembly checkpoint). Gangguan pada fase M ini memicu terjadinya apoptosis dan akhirnya mampu membunuh sel kanker.^{26,27}

Dosetaksel merupakan taxane semisintetik, diyakini memiliki mekanisme dua kali lipat aktivitas antineoplastic, yaitu dengan penghambatan depolimerisasi microtubular, dan pelemahan efek ekspresi gen bel-2 dan bcl-xl. Kerja akhirnya sama seperti paklitaksel, yaitu menginduksi mitotic arrest dan mengganggu fase G (2) M dari siklus sel. Dosetaksel juga menginduksi fosforilasi bel-2 sehingga mempromosikan kaskade yang akhirnya mengarah pada kematian sel melalui proses apoptosis.¹⁵ Paklitaksel lebih sering digunakan pada kemoterapi lini pertama sedangkan dosetaksel banyak digunakan sebagai kemoterapi lini kedua dan digunakan sebagai mono-kemoterapi, artinya tanpa harus digabung dengan jenis obat lainnya.^{28,29}

Vinorelbin

Vinorelbin (5 ' nor-anhydro-vinblastin) adalah vinca alkaloid semi sintetik yang dibuat dari ekstrak alkaloid dari Rosy perinwinkle. Vinorelbin menginduksi sitotoksik dengan menghambat polimerase

dimer tubulin dalam mikrotubulus yang dapat mengganggu mitosis spindle dan mencegah cell division sehingga mendorong terjadinya apoptosis sel kanker.³⁰

Etoposid

Etoposide merupakan suatu zat semisintetik derivative dari podofilotoksin, yang diekstraksi dari akar mayapple (*podophyllum peltatum*). Etoposide termasuk dalam kelompok obat inhibisi topoisomerase. Zat itu bekerja menghambat pertumbuhan sel kanker dengan melakukan inhibisi DNA Topoisomerase II, mengganggu proses sintesis DNA. Gangguan pada proses sintesis pada siklus sel diyakini dapat menginduksi apoptosis dan membunuh sel kanker. Etoposide bersifat cell dependend dan phase specific, terutama mempengaruhi fase S dan fase G2.^{31,32} kombinasi sisplatin + etoposide atau karboplatin+etoposide merupakan obat penting dalam rejimen kemoterapi kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKBSK). Rejimen karboplatin+etoposide menjadi pilihan untuk kombinasi kemoterapi dan radioterapi konkuran.²⁸

Gemcitabin

Gemcitabin adalah nukleosida antikanker baru yang merupakan analog deoxycytidine. Nukleosida itu merupakan pro-drug, setelah diangkut kedalam sel, harus difosforilasi oleh deoxycytidine kinase kebentuk aktif, gemcitabine diphosphate (dFdCTP) dan gemcitabine

triphosphate (dFdCTP) menghambat proses yang dibutuhkan untuk sintesis DNA. Penggabungan dFdCTP ke dalam DNA kemungkinan besar merupakan mekanisme utama yang menyebabkan kematian sel. Setelah penggabungan nukleotida gemitabin pada ujung untai DNA memnajang, satu lagi deksinukleotida ditambahkan dan setelah itu, DNA polymerase tidak dapat dilanjutkan. Tindakan ini tampaknya mengunci obat ke DNA karena enzim-enzim proofreading tidak dapat menghilangkan gemitabin dari posisi ini. Masuknya dFdCTP pada DNA menimbulkan terminasi rantai dan inhibisi dari fungsi sintesis DNA. Selanjutnya dFdCTP menghambat DNA polymerase α , β , dan σ , yang pada akhirnya akan mengganggu proses sintesis, perbaikan dan perpanjangan rantai DNA. Selain itu hal unik lain dari metabolit gemitabin pada proses pengaturan selular juga berfungsi untuk meningkatkan aktivitas penghambatan keseluruhan pertumbuhan sel.³³

Pilihan penatalaksanaan berdasarkan standar untuk kanker paru stage lanjut adalah kemoterapi yang menggunakan rejimen berbasis platinum (cisplatin atau carboplatin).^{8,34} Anwar J dkk, melaporkan efikasi rejimen docetaxel + carboplatin pada pasien KPKBSK di Jakarta dan mendapatkan hasil yang tidak berbeda .Hasil itu hampir sama dengan efikasi rejimen paclitaxel + carboplatin untuk KPKBSK hasil penelitian Kosmidis P dkk. Hasil metanalisis terhadap penggunaan 4 rejimen untuk KPKBS yang berpasis platinum mendapatkan bahwa efikasi keempat rejimen itu tidak berbeda jauh, meskipun masih diuji kelebihan

dan kekurangan penggunaan cisplatin atau carboplatin sebagai unsur platinum dalam rejimen kemoterapi untuk kanker paru dan diberikan sebagai terapi paliatif pada stage lanjut. Tujuan pemberian kemoterapi paliatif ialah mengurangi gejala yang diakibatkan oleh perkembangan sel kanker sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup dan kesintasan.³⁵

Penelitian Marlina dkk. tentang efikasi dan toksisiti regimen kemoterapi berbasis sisplatin pada 35 pasien KPKBSK menunjukkan Kesintasan 1 tahun 5,2%, toksisiti hematologi yaitu anemia (81 %) dan toksisiti nonhematologi yaitu alopesia (100%) dan mual, muntah (100%). Penelitian Syahrudin dkk (2010) tentang pemberian regimen karboplatin dan paklitaksel terhadap 30 pasien adenokarsinoma paru stage lanjut menunjukkan angka tahan hidup 1 tahun 30%, waktu untuk menjadi progresif (*time to progression*) 4,2 bulan (95% CI, 2,9-5,4 bulan) dan toksisiti hematologi dan nonhematologi pada umumnya ringan.⁹

Tabel 1.1 Regimen Kemoterapi lini pertama KPKBSK

Regimen	Keterangan
Etoposide dan Sisplatin/Karboplatin	Siklus 3 mingguan
Paklitaksel dan Sisplatin/Karboplatin	Siklus 3 mingguan
Gemtasibin dan Sisplatin/Karboplatin	Siklus 3 mingguan
Dosetaksel dan Sisplatin/Karboplatin	Siklus 3 mingguan
Vinorelbin dan Sisplatin/Karboplatin	Siklus 3 mingguan

dikutip dari (8)

Pedoman diagnosis KPKBSK tahun 2016 yang dibuat oleh Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) merekomendasikan pemberian regimen kemoterapi berbasis platinum dengan obat-obatan kemoterapi (paklitaksel, gemesitabin dan dosetaksel) sebagai modalitas terapi lini pertama. Evaluasi dilakukan setelah 3 siklus kemoterapi. Pemberian regimen kemoterapi diberikan berturut-turut 4-6 siklus dengan masa tenggang antara satu siklus ke siklus berikutnya 21-28 hari tergantung kepada jenis obat yang digunakan. Panduan regimen kemoterapi untuk KPKBSK berdasarkan pedoman PDPI 2016:⁸ Sisplatin dan karboplatin adalah obat kemoterapi golongan platinum yang digunakan sebagai kemoterapi lini pertama pada KPKBSK.⁹

Berbagai penelitian yang membandingkan efikasi dan toksisitas antara kemoterapi berbasis platinum dan non platinum telah dilakukan meskipun di Indonesia masalah harga masih menjadi salah satu pertimbangan sebelum memutuskan panduan obat yang akan diberikan. Lima belas uji klinis acak dan empat meta-analisis telah dilakukan sejak tahun 2003 yang membandingkan efektivitas golongan platinum dan nonplatinum sebagai kemoterapi lini pertama. Hasil penelitian dilaporkan bahwa golongan platinum memberikan respons kemoterapi yang lebih baik dibandingkan dengan non platinum. Pemberian golongan platinum juga memberikan kesintasan yang lebih Panjang, meskipun demikian toksisitas ternyata lebih

banyak dijumpai pada penggunaan golongan platinum. Efek samping yang biasa dijumpai adalah nefrotoksik dan gangguan pada saluran pencernaan serta efek samping hematologi juga lebih sering ditemukan pada golongan kemoterapi berbasis platinum.^{2,8,36}

Pasien KPKBSK pada umumnya datang ke RS pada kondisi stage lanjut (III dan IV) dengan tampilan klinis yang buruk sehingga tidak bisa memenuhi syarat kemoradioterapi berbasis platinum. Angka tahan hidup pasien KPKBSK yang tidak mendapatkan kemoradioterapi ini sekitar 3-4 bulan. Pasien KPKBSK yang mengalami progresifitas setelah kemoterapi lini pertama disarankan untuk mendapatkan kemoterapi lini kedua tapi penelitian menunjukkan 40% pasien KPKBSK tidak pernah mendapatkan kemoterapi lini kedua karena tampilan klinis yang buruk.

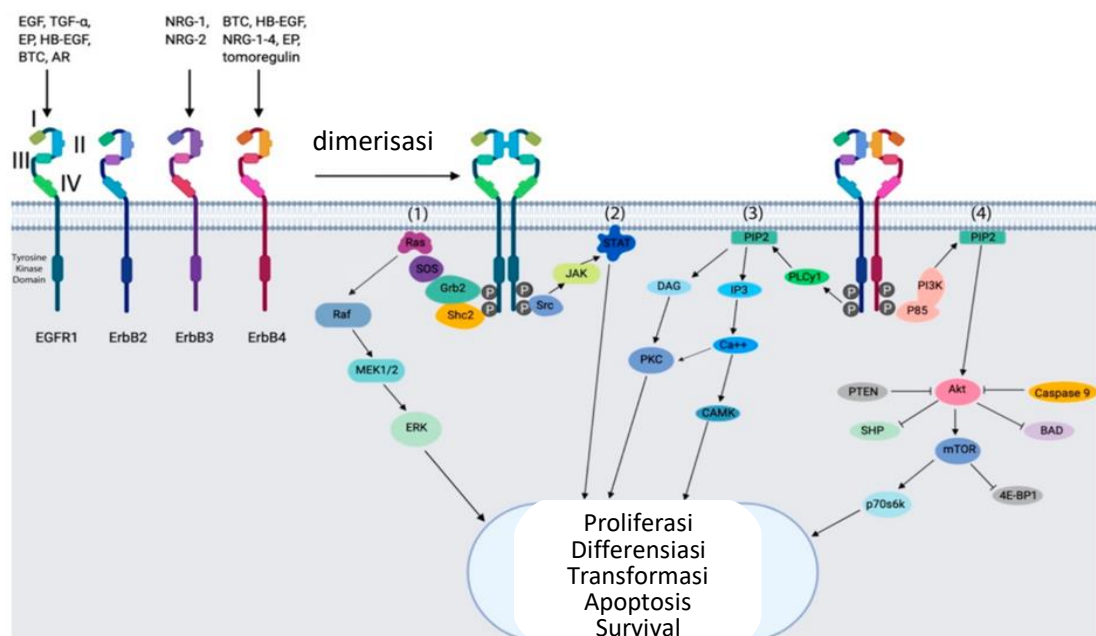
Kemoraterapi dapat menimbulkan toksisiti hematologi seperti anemia, leukopenia dan trombositopenia dan toksisiti non hematologi seperti mual, muntah, alopesia dan gangguan faal hati. Penelitian terkini menunjukan terapi target yang bersifat selektif terhadap sel kanker pada pasien KPKBSK sehingga memberikan efikasi terapi yang lebih baik dan toksisiti yang lebih minimal. Rekomendasi *non-small cell lung cancer guidelines (NCNN guidelines)* tahun 2020 tentang terapi lini pertama pada KPKBSK mutasi EGFR yang positif.^{8,37}

2.5 MUTASI EGFR SEBAGAI TERAPI TARGET

Menurut konsep masa kini kanker adalah penyakit gen. Sebuah sel normal dapat menjadi sel kanker apabila oleh berbagai sebab terjadi ketidakseimbangan antara fungsi onkogen dengan gen supresor dalam proses tumbuh dan kembangnya sebuah sel. Perubahan atau mutasi gen yang menyebabkan terjadinya hipersekresi onkogen dan hilangnya fungsi gen tumor supresor menyebabkan sel tumbuh dan berkembang tak terkendali. pada perkembangan mutakhir ilmu kanker yaitu gen biomarker diketahui berperan dominan secara khusus dalam pengobatan terutama setelah dikenalnya beberapa jalur dalam karsinogenesis, misalnya EGFR pengenalan jalur ini peluang berbagai obat untuk berperan sebagai antikanker yang bekerja secara selektif pada target tertentu. Golongan obat yang bekerja di jalur ini dikenal dengan *targeted therapy* dan hasil penelitian menunjukkan respons dan hubungan salah satu obat EGFR- TKI dikaitkan dengan faktor spesifik seperti ras, jenis kelamin dan faktor mutasi gen EGFR.⁸ Jenis obat yang digunakan sebagai inhibitor pada reseptor EGFR (EGFR- TKI) antara lain gefitinib, erlotinib dan afatinib. Golongan obat ini direkomendasikan sebagai pengobatan definitif (lini pertama) jika pasien dengan berbagai alasan tidak dapat atau menolak tindakan kemoterapi sesuai konsensus Bukit tinggi tahun 2005.⁸

Reseptor EGFR termasuk dalam kelompok reseptor *ErhB*. Terdapat empat jenis reseptor *ErhB* serta semua ligan yang dapat

berikatan secara spesifik dengan jenis reseptor. Kelompok reseptor *ErbB* meliputi *EGFR* (*HER1/ErbB-1*), *HER2* (*ErbB-2/neu*), *HER3* (*ErbB-3*) dan *HER4* (*ErbB-4*).^{7,38,39} Masing-masing ligan dan reseptor ditandai dengan angka sesuai dengan kelompok reseptor. Ligan yang dapat berikatan dengan *EGFR* dibagi menjadi tiga grup yakni *Epidermal growth factor* (EGF), *Transforming growth factor- β* (TGF- β) dan amfiregulin yang akan berikatan di segmen N-terminal ekstraselular *EGFR*. Ketika ligan berikatan dengan reseptor akan menyebabkan dimerisasi sehingga domain C-terminal tirosin kinase intraseluler saling berdekatan menyebabkan fosforilasi. *Epidermal growth factor receptor* (EGFR) memicu berbagai jalur sinyal termasuk memicu jalur *Ras* yang mengakibatkan jalur *extracellular signal pathway regulated kinase (ERK)/mitogen-activated protein kinase* (MAPK) menjadi aktif. Hasil akhir berbagai jalur sinyal yang dipicu oleh jaring sinyal *ErbB* yakni pembelahan sel dan migrasi yang keduanya berkaitan dengan tumorigenesis, adhesi, diferensiasi dan apoptosis.^{37,40,41}



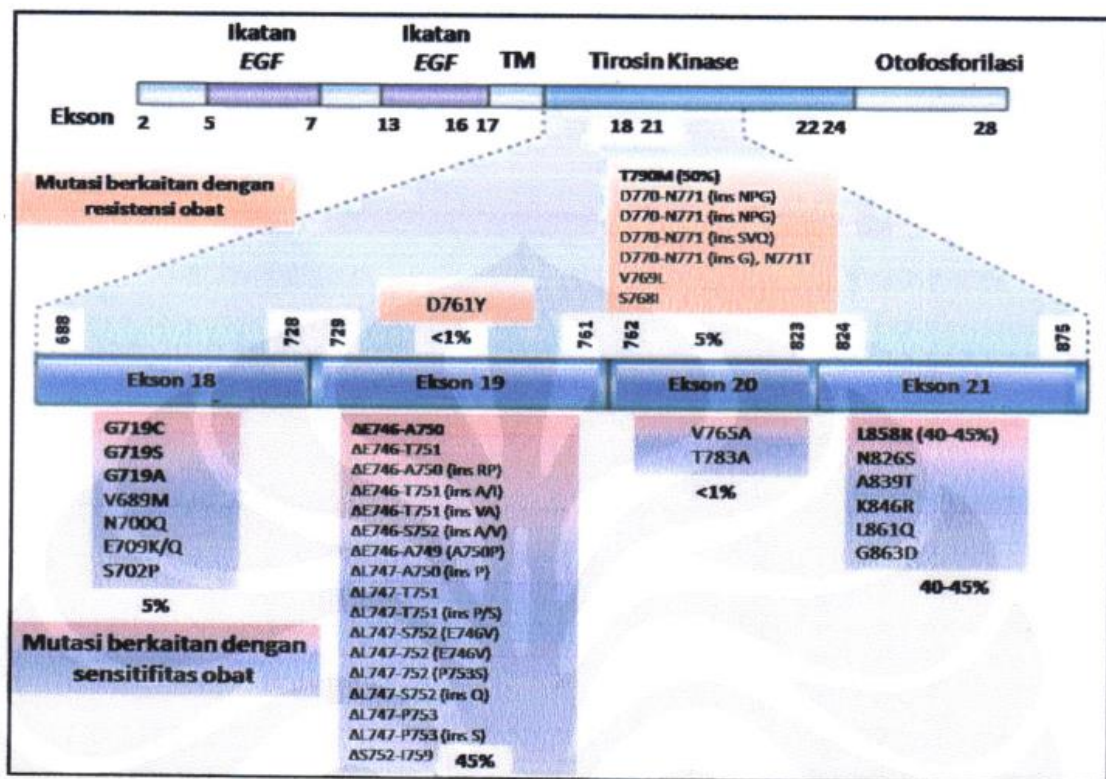
Gambar 1 . EGFR beserta ligan dan reseptornya

Dikutip dari (25)

2.6 PENELITIAN MUTASI EGFR

Dua penelitian yang dipublikasikan oleh Paez dan Lynch dkk pada tahun 2004 menjelaskan kaitan mutasi EGFR dengan sensitifitas pemberian EGFR-TKI. Lynch dkk melaporkan delapan dari sembilan pasien yang respons terhadap pemberian gefitinib mempunyai mutasi EGFR. Sedangkan tujuh pasien yang tidak respons terhadap pemberian gefitinib tidak ditemukan mutasi EGFR.^{42,43} Hal serupa juga ditemukan oleh Paez dkk yang menjelaskan respons pemberian gefitinib berkorelasi dengan mutasi EGFR yang ditemukan pada pasien KPKBSK dengan ras Asia. Pasien dengan mutasi EGFR ekson 18-24 respons terhadap pemberian gefitinib sebaliknya pasien tanpa mutasi EGFR tidak respons terhadap pemberian gefitinib.⁴³⁻⁴⁵

Berbagai penelitian selanjutnya mengungkapkan mutasi EGFR juga berkaitan juga dengan respons terhadap pemberian erlotinib. Sebaran mutasi EGFR yang berkorelasi dengan pemberian TKI dari berbagai hasil penelitian yang telah dipublikasikan ditampilkan dalam Gambar 1. Ekson 18-21 pada domain tirosin kinase dengan mutasi gen yang bermakna (ditampilkan dengan batang warna biru) serta daftar mutasi pada tiap-tiap ekson yang berkaitan dengan sensitifitas yang berkaitan dengan TKI (kotak jingga) ataupun yang resisten (kotak merah muda). Prevalensi mutasi EGFR yakni delesi ekson 19 sebesar 45%, mutasi L858R pada ekson 21 sekitar 40-45%, dan mutasi pada ekson 18 seperti G719C ataupun G719S sebanyak 3%.^{45,46}



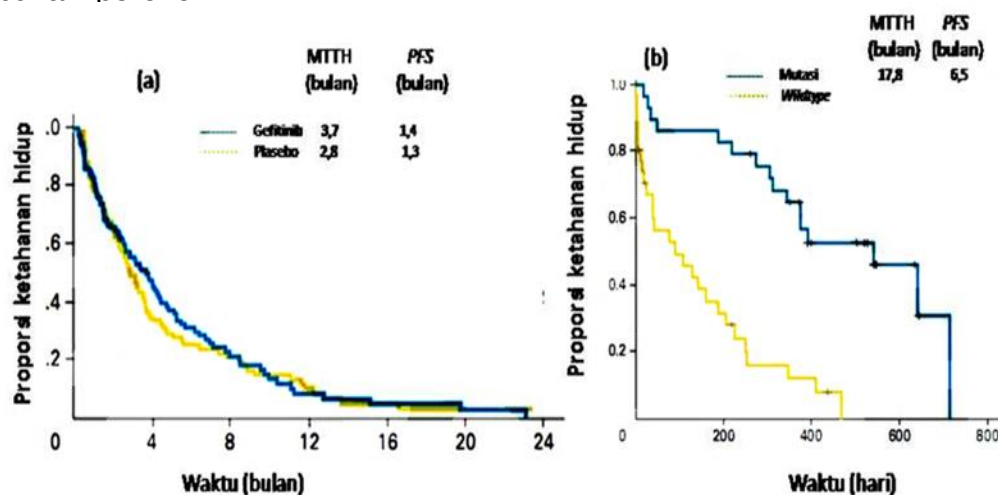
Gambar 2. Sebaran ekson EGFR berhubungan dengan respon klinis pemberian EGFR-TKI

Dikutip dari (33)

2.7 FAKTOR PREDIKTIF MUTASI EGFR

Penelitian penggunaan EGFR-TKI telah dilakukan. Salah satu penelitian tersebut, bertujuan menentukan apakah erlotinib meningkatkan kesintasan pada pasien KPKBSK. Penelitian ini menunjukkan pemberian erlotinib meningkatkan kesintasan secara bermakna dengan masa tengah tahan hidup 7,9 bulan dibandingkan pemberian regimen kemoterapi platinum. Hasil analisis multivariat penelitian ini menunjukkan ekspresi protein EGFR dan jumlah salinan gen EGFR merupakan faktor prediktif tingkat respons terhadap pemberian erlotinib.⁴⁷

Rosell dkk melakukan proses seleksi berdasarkan status mutasi EGFR pada pasien yang akan diberikan erlotinib yang dilakukan di 129 institusi di Spanyol. Ditemukan mutasi EGFR sebesar 350 dari 2105 pasien (16,6%) dan lebih sering ditemukan pada perempuan (69,7%), bukan perokok (66,6%) dan histopatologi adenokarsinoma (80,9%) dengan delesi ekson 19 (62,2%) dan mutasi ekson 21 *L858R* (37,8%). Terdapat peningkatan *Progression Free Survival* (PFS) sebesar 14 bulan, masa tengah tahan hidup hingga 27 bulan dengan tingkat respons sebesar 70,6% pada 217 pasien. Peningkatan ketahanan hidup yang dilaporkan oleh Rosell dkk merupakan kemajuan dibandingkan laporan sebelumnya. Mutasi EGFR pada pasien KPKBSK merupakan faktor prediktif pemberian erlotinib. Disarankan pemeriksaan status mutasi EGFR dilakukan pada pasien KPKBSK, perempuan dan bukan perokok.^{48–50}



Gambar 3. Kesintasan dengan gefitinib. pada (a) penelitian INSTEP tanpa melakukan skrining mutasi EGFR dengan masa tengah tahan hidup 3,7 bulan dan (b) penelitian Inoue dkk yang melakukan skrining mutasi EGFR dengan masa tengah tahan hidup 17,8 bulan.

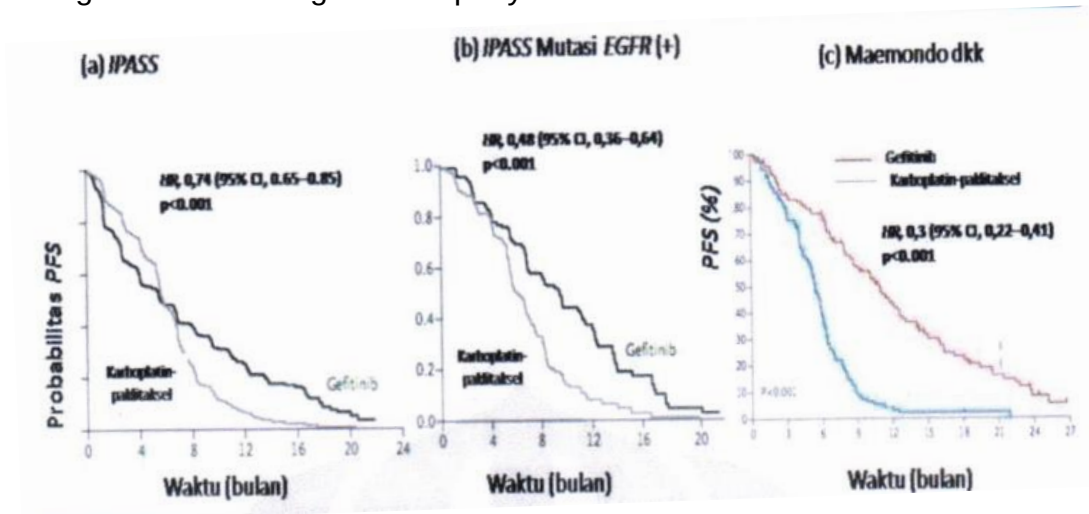
Dikutip dari (36,37)

Uji klinik pemberian gefitinib sebagai lini pertama penatalaksanaan KPKBSK dilakukan oleh Niho dkk dengan populasi pasien warga negara Jepang. Pasien KPKBSK dengan stadium III B ataupun IV diberikan Gefitinib 250 mg/hari dan didapatkan hasil berupa peningkatan respons sebesar 30% serta peningkatan masa tengah tahan hidup sebesar 13,9 bulan dan angka tahan hidup 1 tahun sebesar 55%.⁵¹ Penelitian serupa dilakukan oleh Inoue dkk untuk menentukan efikasi dan kelayakan gefitinib sebagai lini pertama mengingat dilaporkan insidens penyakit paru interstisial yang tinggi pada penelitian sebelumnya. Dilaporkan tingkat respons sebesar 75% serta (PFS) sebesar 9,7 bulan.⁵²

Penelitian lain untuk menilai apakah pemberian gefitinib sebagai tambahan dalam penatalaksanaan paliatif pada pasien KPKBSK dengan status penampilan buruk dapat meningkatkan PFS. Hasil penelitian *IRESSA NSCLC Trial evaluating poor performance status patients* (INSTEP) menunjukkan PFS, ketahanan hidup serta tingkat respons pada penambahan gefitinib sebagai penatalaksanaan paliatif tidak menunjukkan perbedaan secara bermakna. Namun terdapat peningkatan PFS secara bermakna pada pasien yang diberikan gefitinib dengan jumlah salinan EGFR yang tinggi.⁵³

Penelitian IPASS (*Iressa Pan Asian study*) merupakan penelitian yang membandingkan gefitinib dengan karboplatin dan paklitaksel sebagai penatalaksanaan lini pertama pada pasien KPKBSK stadium

lanjut yang diseleksi secara klinik di Asia. Hipotesis penelitian IPASS berdasarkan identifikasi karakteristik klinik dapat memprediksi respons gefitinib dibandingkan plasebo yang diungkap dalam penelitian *ISEL*. Tidak didapatkan peningkatan ketahanan hidup pada pemberian gefitinib. Analisis sub kelompok menunjukkan gefitinib memberikan manfaat pada kelompok mutasi EGFR dengan tingkat respons sebesar 71,2% dan kelompok *wild type* EGFR sebesar 1,1%. Penelitian ini menganjurkan pemeriksaan status mutasi EGFR sebelum penatalaksanaan KPKBSK dilakukan. Sedangkan ras etnis, status merokok, dan jenis histologi dapat membantu identifikasi pasien dengan kecenderungan mempunyai mutasi EGFR.^{54,55}



Gambar 4. *Progression-Free Survival* kelompok gefitinib dan kelompok karboplatin paklitaksel pada (a) penelitian IPASS (b) penelitian IPASS dengan populasi pasien mutasi EGFR (c) penelitian Maemondo dkk: yang melakukan skrining mutasi EGFR.

Dikutip dari (42,43)

Penelitian IPASS menunjukkan faktor klinik dan demografik seperti ras Asia, perempuan, status merokok dan histologi adenokarsinoma merupakan faktor prediktif efikasi pemberian gefitinib. Penelitian serupa dilakukan oleh Maemondo dkk dengan melakukan seleksi pasien yang akan diberikan gefitinib berdasarkan status mutasi EGFR daripada faktor klinik. Peningkatan PFS secara bermakna pada kelompok gefitinib sebesar 10,8 bulan dan kelompok karboplatin-paklitaksel sebesar 5,4 bulan serta peningkatan tingkat respons pada kelompok gefitinib sebesar 73,7% dan kelompok karboplatin-paklitaksel sebesar 30,7%. *Hazard ratio* kelompok gefitinib pada penelitian IPASS sebesar 0,74, sedangkan pada sub kelompok dengan mutasi EGFR sebesar 0,48 sedangkan pada penelitian Maemondo dkk sebesar 0,3.^{54,56}

Afatinib digunakan lebih banyak pada penderita KPKBSK dengan mutasi EGFR exon 19. Hal ini terbukti dalam suatu penelitian yang melibatkan 467 penderita KPKBSK dengan mutasi EGFR positif. Subjek yang menggunakan afatinib memiliki nilai median PFS yang lebih lama yaitu 19,1 bulan dibandingkan dengan subjek yang menggunakan terapi gefitinib (13,7 bulan) dan erlotinib (14 bulan) ($P=0,001$). Efek superior dari afatinib diketahui karena mutasi EGFR yang terjadi kebanyakan pada exon 19. Analisis sub kelompok menunjukkan Afatinib memberikan manfaat pada kelompok mutasi EGFR.^{57,58}

2.8 KESINTASAN PASIEN KPKBSK DENGAN TERAPI TARGET DAN KEMOTERAPI

Gefitinib dan erlotinib telah direkomendasikan oleh *NCCN guidelines* (2020) sebagai terapi lini pertama pada KPKBSK dengan mutasi EGFR positif.^{8, 21} Penelitian IPASS fase 3 dilakukan untuk membandingkan efikasi dan toksisiti gefitinib atau karboplatin dan paklitaksel sebagai terapi lini pertama pada pasien adenokarsinoma paru dengan ras Asia Timur dan jumlah sampel 1217 pasien. Gefitinib (250 mg/hari) diberikan pada 609 pasien adenokarsinoma paru yang bukan perokok atau bekas perokok ringan. Kombinasi karboplatin (5-6 mg/ml/menit) dan paklitaksel (200 mg/mnr') diberikan pada 608 pasien KPKBSK nonskuamosa.

Hasil penelitian menunjukkan angka tahan hidup 1 tahun ialah 24,9% pada kelompok gefitinib dan 6,7% pada kelompok karboplatin dan paklitaksel. Tingkat respons objektif lebih tinggi pada kelompok gefitinib 43% dan berbeda bermakna dibandingkan dengan kelompok karboplatin dan paklitaksel 32%. Angka tengah tahan hidup pada kelompok gefitinib 18,6 bulan dan kelompok karboplatin dan paklitaksel 17,3 bulan. Kualitas hidup kelompok gefitinib lebih baik dan berbeda bermakna bila dibandingkan dengan kelompok karboplatin dan paklitaksel. Efek samping yang menyebabkan kematian terjadi pada 3,8 % kelompok gefitinib dan 2,7% kelompok karboplatin dan paklitaksel.⁵⁴

Dalam analisis mutasi EGFR, *direct sequencing* merupakan standar baku emas. Metode ini semua mutasi yang telah diketahui ataupun yang baru akan terdeteksi. Dari berbagai penelitian yang dilaporkan oleh Mitsudomi dkk, Rosell dkk, Mok dkk, serta Maemondo dkk terungkap mutasi EGFR merupakan faktor prediktif tingkat respons dan ketahanan hidup terhadap pemberian EGFR- TKI.^{56,59} Sedangkan Shepherd dkk melaporkan status mutasi EGFR bukan merupakan faktor prediktif tingkat respons terhadap pemberian Erlotinib.⁴⁷

Walaupun deteksi mutasi EGFR sangatlah menjanjikan namun masih dijumpai beberapa tantangan dalam pelaksanaan sehari-hari seperti teknologi yang digunakan dalam mendeteksi mutasi gen EGFR sangatlah mahal dan membutuhkan infrastruktur dan tenaga terampil dalam menjalankannya. Sampel yang dibutuhkan dalam deteksi mutasi gen *EGFR* merupakan sampel sitologi ataupun histopatologi yang didapatkan dengan cara invasif. Walaupun telah ada metode deteksi mutasi EGFR menggunakan sampel darah perifer namun rekomendasi *The Molecular assays in NSCLC working group* mensyaratkan sampel sitologi ataupun histopatologi dari jaringan tumor. Sehingga standarisasi pemeriksaan menjadi penting terlebih bila berkaitan dengan uji klinik skala besar.⁶⁰

Sebagai penutup, karakteristik abnormalitas gen EGFR dalam penatalaksanaan KPKBSK nonskuamosa telah membuka cakrawala baru penatalaksanaan di masa depan yang mengarah terapi target genotip.

Faktor klinik dan demografik seperti perempuan, bukan perokok, adenokarsinoma dan ras Asia merupakan faktor prediktif pemberian EGFR-TKI. Pemeriksaan status mutasi EGFR sebaiknya dilakukan dahulu sebelum diberikan EGFR-TKI. Pelajaran yang dapat dipetik dari analisis laboratorium dan aplikasi klinik diagnostik molekular dalam memandu penggunaan EGFR-TKI sangatlah penting dalam pengembangan agen inhibitor jalur sinyallain yang dapat lebih terbukti efektif.^{61,62}

2.9 Faktor yang Mempengaruhi Kesintasan

Banyak faktor yang mempengaruhi kesintasan pada pasien kanker paru. Selain terapi, faktor utama yang menentukan prognosis kanker paru adalah stage penyakit.⁶³ Pasien dengan KPKBSK lokal, yang berarti kanker belum menyebar di luar paru, tingkat kelangsungan hidup 5 tahun secara keseluruhan adalah 63%. Untuk KPKBSK regional, yang berarti kanker telah menyebar di luar paru ke area terdekat, tingkat kelangsungan hidup 5 tahun adalah sekitar 35%. Ketika kanker telah menyebar ke bagian tubuh yang jauh atau metastasis tingkat kelangsungan hidup 5 tahun adalah 7%. Penting untuk dicatat bahwa terapi yang lebih baru seperti target terapi dan imunoterapi memungkinkan pasien kanker paru metastasis untuk hidup lebih lama daripada sebelumnya.^{64,65}

Karakteristik pasien kanker juga berperan pada ketahanan hidup pasien, antara lain usia, jenis kelamin, etnis, tampilan status (PS) dan tipe histopatologis. Kanker paru identik dengan penyakit keganasan usia tua. Penelitian Thun dkk. menyebutkan bahwa umur pada saat diagnosis

mempengaruhi prognosis kanker paru. Peningkatan umur menyebabkan akumulasi zat-zat karsinogenik dalam tubuh dan kerusakan genetik. Selain itu, peningkatan umur menyebabkan penurunan imunitas, penurunan perbaikan DNA dan menyebabkan hilangnya regulasi sel yang memfasilitasi terjadinya karsinogenesis dalam tubuh. Setiap kenaikan 10 tahun akan meningkatkan 30% risiko kematian.^{66,67}

Status tampilan pasien (PS) menjadi faktor prognostik yang penting untuk kelangsungan hidup selain stadium klinis. penelitian Lee CK dkk⁶⁸ dan penelitian Mok TS dkk⁶⁹ yang mendapatkan bahwa PS 1-2 bermakna mempengaruhi ketahanan hidup pada pasien KPKBSK non skuamosa khususnya adenokarsinoma yang mendapatkan terapi EGFR-TKI dan yang mendapat kemoterapi *platinum based*. Berdasarkan jenis histologi jenis adenokarsinoma mempunyai ketahanan hidup yang lebih baik jika dibandingkan dengan tipe lain, apalagi jika masih dalam stage awal. Angka kematian lebih tinggi pada pasien karsinoma sel skuamosa (10,5%) dibandingkan dengan adenokarsinoma (4,9%). Pada adenokarsinoma, metastasis merupakan risiko utama untuk progresifitas kanker.²

Selain itu komorbid yang terdapat pada pasien kanker paru seperti penyakit infeksi di organ lain,⁷⁰ terdapatnya penyakit keganasan lain,⁷¹ penyakit autoimun⁷² dan penyakit infeksi kronik lain di paru turut memberikan andil yang besar dalam kesintasan pasien. Status gizi secara keseluruhan turut menentukan hasil terapi yang akan mempengaruhi kesintasan pada pasien.⁷³ Antara 34,5% dan 69% pasien dengan kanker

paru berisiko kekurangan gizi. Hasil. Meta-analisis menunjukkan bahwa pasien kanker paru dengan status gizi baik memiliki kualitas hidup yang lebih baik daripada pasien malnutrisi. Risiko kematian secara signifikan lebih tinggi pada pasien kanker paru malnutrisi dibandingkan pasien dengan gizi baik (HR = 1,53, 95% CI = 1,25-1,86, $p < 0,001$). Status gizi secara signifikan terkait dengan kelangsungan hidup, Status gizi merupakan parameter klinis dan prognostik yang signifikan dalam penilaian pengobatan kanker paru. Malnutrisi dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk dalam hal kelangsungan hidup secara keseluruhan, waktu untuk perkembangan tumor, dan kualitas hidup pada pasien yang dirawat karena kanker paru.^{73,74}

Beberapa Kondisi lain perlu mendapatkan perhatian khusus seperti terdapatnya komplikasi selama perjalanan kanker paru. Keadaan antara lain batuk darah yang berulang baik massif maupun tidak, perlu mendapatkan perhatian sehubungan dengan tatalaksana kanker paru. Keadaan lain seperti sindrom vena cava superior yang merupakan keadaan gawat darurat dalam keganasan paru sehingga sangat mempengaruhi kesintasan pasien kanker paru.⁷⁵