

ARTIKEL PENELITIAN

**KARAKTERISTIK KARSINOMA PARU BUKAN SEL KECIL DAN HASIL PEMERIKSAAN EGFR DI RSUP DR. HASAN SADIKIN PERIODE TAHUN 2018-2020**

*(CHARACTERISTICS OF NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA AND THE RESULT OF EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR TEST AT DR. HASAN SADIKIN GENERAL HOSPITAL 2018-2020)*

**Teja Koswara<sup>1</sup>, Jusron Iriawan<sup>2</sup>, Fiona Surya<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

E-mail Korespondensi: tejakoswr@yahoo.com

**ABSTRAK**

Karsinoma paru adalah keganasan akibat pertumbuhan sel epitel paru yang abnormal. Karsinoma paru diklasifikasikan menjadi dua tipe, yaitu Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) dan Kanker Paru Karsinoma Sel Kecil (KPKSK). Tipe KPKBSK ditemukan sebanyak 85% dari karsinoma paru. Pada KPKBSK sering ditemukan overekspresi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR). Tujuan penelitian ini untuk mengetahui karakteristik pasien, status merokok, status fungsional, stadium klinis, diagnosis histopatologi, dan hasil pemeriksaan EGFR dari KPKBSK di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung periode tahun 2018-2020. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan subjek penelitian rekam medis pasien yang didiagnosis KPKBSK. Data diambil dengan metode *total sampling*. Dari 67 kasus KPKBSK, pasien KPKBSK paling banyak ditemukan pada kelompok usia 55-64 tahun (31,3%). Jenis kelamin terbanyak adalah laki-laki (62,7%). Kebanyakan pasien adalah bukan perokok (83,6%). Status fungsional pasien yang terbanyak adalah “sangat tergantung” (46,3%). Stadium klinis pasien yang terbanyak adalah stadium IV (97%). Diagnosis histopatologi terbanyak adalah adenokarsinoma (67,2%). Sebagian besar penderita KPKBSK di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung tidak menjalani pemeriksaan EGFR (80,6%). Pasien yang dilakukan pemeriksaan EGFR lebih banyak menunjukkan hasil negatif (9%). Subtipe tumor dengan hasil pemeriksaan EGFR yang positif dan negatif seluruhnya adalah adenokarsinoma. Simpulan dari penelitian ini, karakteristik KPKBSK adalah usia 55-64 tahun, jenis kelamin laki-laki, bukan perokok, status fungsional pasien “sangat tergantung”, stadium klinis IV, diagnosis histopatologi adenokarsinoma, dan hasil pemeriksaan EGFR negatif. Overekspresi EGFR pada KPKBSK terjadi akibat mutasi somatik pada domain tirosin kinase menyebabkan transduksi sinyal dan proses fosforilasi yang terus menerus.

**Kata kunci:** adenokarsinoma, EGFR, karsinoma paru, KPKBSK

#### ABSTRACT

*Lung carcinoma is a cancer that develops from the abnormal proliferation of lung epithelial cells. Lung carcinoma has two forms: Non-Small Cell Lung Carcinoma and Small Cell Lung Carcinoma. NSCLC makes up 85% of lung carcinomas cases. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) overexpression is often seen in NSCLC. The purpose of this research was to find out about the patient's characteristics, smoking status, functional status, clinical stage, histopathological diagnosis, and EGFR test of NSCLC at Dr. Hasan Sadikin Bandung General Hospital from 2018-2020. This research method was a descriptive study on the medical records of patients with NSCLC. Data is taken by total sampling method. Out of the 67 cases of NSCLC, most patients were found in the 55–64 year age group (31.3%). The most common gender is male (62.7%). NSCLC was found more frequently (83.6%) in non-smokers. Most patients' functional status was "very dependent" (46.3%). Most common clinical stage of NSCLC was stage IV (97%). The most common histopathological diagnosis of NSCLC was adenocarcinoma (67.2%). Most of NSCLC patients at Dr. Hasan Sadikin Bandung General Hospital did not undergo EGFR test (80.6%). Most of the patients who had EGFR test were negative (9%). Tumor subtypes with positive and negative EGFR results were all adenocarcinoma. The study concluded that the characteristics of NSCLC were 55–64 years, male, non-smoker, very dependent, clinical stage IV, adenocarcinoma, and negative EGFR test results. EGFR overexpression in KPKBSK occurs due to somatic mutations in the tyrosine kinase domain, causing continuous signal transduction and phosphorylation.*

*Keywords: adenocarcinoma, EGFR, lung carcinoma, NSCLC*

#### PENDAHULUAN

Kanker adalah kelainan akibat perubahan fungsi gen yang berperan mengatur proses pertumbuhan, pertahanan, dan penuaan pada sel. Sel kanker mengatur replikasi selnya secara otonom dan mampu menghindari dari apoptosis sehingga terjadi proliferasi sel yang berlebihan dan tidak terkendali.<sup>1</sup> Karsinoma paru adalah keganasan akibat pertumbuhan baru dari sel epitel paru yang abnormal dan dapat menginfiltrasi jaringan sekitar.<sup>2-4</sup> Berdasarkan data *Global Burden of Cancer Study, International Agency for Research on*

*Cancer* tahun 2020, karsinoma paru menjadi karsinoma kedua terbanyak, yaitu 2,2 juta kasus dengan 1.8 juta kematian di dunia. Karsinoma terbanyak yang terjadi pada pria (14,3%) dan menempati urutan ketiga dari karsinoma pada perempuan (8,4%).<sup>3</sup> Karsinoma paru lebih banyak terjadi pada usia 55-65 tahun, memiliki kebiasaan merokok, paparan zat karsinogen, riwayat karsinoma paru dalam keluarga.<sup>5-7</sup>

Diagnosis karsinoma paru ditegakkan melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang, pemeriksaan

patologi anatomi, dan pemeriksaan *marker* molekuler.<sup>8</sup> Karsinoma paru diklasifikasikan menjadi dua tipe berdasarkan gambaran histopatologi, yaitu Kanker Paru jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) dan Kanker Paru jenis Karsinoma Sel Kecil (KPKSK).<sup>9-12</sup> Pasien KPKBSK di Asia didiagnosis pada saat berusia 50-74 tahun.<sup>13</sup> Di Indonesia pasien yang didiagnosis KPKBSK rata-rata berusia 53-59 tahun.<sup>14,15</sup>

*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) berperan dalam proses proliferasi dan diferensiasi sel, sehingga overekspresi EGFR akan menyebabkan proliferasi sel yang tidak terkontrol. Overekspresi EGFR sering ditemukan pada KPKBSK dengan sub tipe adenokarsinoma.<sup>9,16-19</sup> Sebanyak 50-90% kasus KPKBSK dengan EGFR positif, memberikan respon baik terhadap pemberian terapi target EGFR *Tirosin Kinase Inhibitors* (TKIs).<sup>20-22</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik KPKBSK dan hasil pemeriksaan EGFR di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung sebagai rumah sakit pusat rujukan di Jawa Barat.

## **BAHAN DAN METODE**

Penelitian deskriptif dengan data retrospektif dengan menggunakan data rekam medis dari 67 pasien dengan

diagnosis KPKBSK. Seluruh data rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi akan diambil, yaitu seluruh data rekam medis pasien dengan diagnosis KPKBSK yang mencantumkan data: usia, jenis kelamin, status merokok, status fungsional pasien, stadium klinis, diagnosis histopatologi, dan hasil pemeriksaan EGFR yang sampelnya diambil dari pemeriksaan histopatologi. Data akan dieksklusi apabila pada diagnosis histopatologi tidak disebutkan sub tipe dari KPKBSK atau jenis tumor yang meragukan serta data rekam medis yang rusak atau tidak terbaca jelas.

Data rekam medis yang terkumpul dikelompokkan berdasarkan variabel, dihitung jumlahnya, disajikan dalam bentuk tabel dan grafik. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung dengan nomor surat LB.02.01/X.6.5/272/2021 pada 28 September 2021. Penelitian dilakukan di rekam medis pusat dan Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung pada bulan Oktober sampai dengan bulan Desember 2021.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **Karakteristik Usia Pasien KPKBSK**

**Tabel 1** Distribusi pasien KPKBSK berdasarkan usia

Kelompok usia (tahun)	Jumlah	Persentase
15-24	1	1,5 %
25-34	5	7,5%
35-44	11	16,4%
45-54	18	26,9%
55-64	21	31,3%
65-74	11	16,4%
<b>Total</b>	<b>67</b>	<b>100%</b>

Berdasarkan tabel 1 kelompok usia pasien yang terbanyak adalah pada kelompok usia 55-64 tahun (31,3%) dan yang paling sedikit adalah kelompok usia 15-24 tahun (1,5%). Pasien yang didiagnosis KPKBSK bervariasi mulai dari usia 20 sampai 74 tahun dengan usia rata-rata adalah 53 tahun. Hal tersebut sejalan dengan hasil penelitian Putra *et al.* yang menunjukkan pasien yang didiagnosis KPKBSK mulai usia 29 sampai 79 tahun dengan usia rata-rata 54 tahun.<sup>15</sup> Penelitian Aliyah *et al* menyebutkan insidensi puncak karsinoma paru adalah pada kelompok usia 55-65 tahun.<sup>7</sup> Pada usia tua banyak terjadi inaktivasi gen *Cadherin* dan *Glutathione S-Transferase* (GSTP) sehingga menyebabkan hilangnya adhesi sel yang dapat meningkatkan invasi dan mencegah apoptosis sel tumor.<sup>23,24</sup>

**Karakteristik Jenis Kelamin Pasien KPKBSK**

Sebagian besar pasien yang didiagnosis KPKBSK berjenis kelamin

laki-laki, yaitu sebanyak 42 orang (62,7%), sedangkan pada jenis kelamin perempuan sebanyak 25 orang (37,3%). Hal ini sejalan dengan penelitian Alghamdy, sebanyak 79 orang pasien KPKBSK (77,45%) adalah laki-laki dan 23 orang (22,55%) adalah perempuan.<sup>13</sup>

Jenis kelamin merupakan variabel biologi yang memiliki peran dalam karsinogenesis. KPKBSK lebih banyak terjadi pada laki-laki karena laki-laki memiliki tingkat metilasi gen *Ras Association domain family 1A* (RAASF1A) yang lebih tinggi dibanding perempuan dan hal ini dapat berhubungan dengan inaktivasi dari *tumor suppressor gene*.<sup>25,26</sup> Faktor lainnya yang menyebabkan kejadian kanker paru lebih banyak ditemukan pada pria adalah kebiasaan merokok dan kemungkinan paparan terhadap karsinogen yang berhubungan dengan pekerjaan.<sup>27</sup>

**Distribusi KPKBSK Berdasarkan Riwayat Merokok.**

**Tabel 2** Distribusi pasien KPKBSK berdasarkan riwayat merokok

Status Merokok	Jumlah	Persentase
Perokok	11	16,4%
Bukan Perokok	56	83,6%
Total	67	100%

Berdasarkan tabel 1, pada umumnya pasien KPKBSK adalah bukan perokok (83,6%). Penelitian Lara *et al* yang menyebutkan bahwa 53% pasien perempuan dengan KPKBSK adalah bukan perokok dan 15% pasien laki-laki dengan KPKBSK juga bukan perokok.<sup>25</sup> Penelitian di Inggris menunjukkan pada 6 tahun terakhir pasien KPKBSK adalah bukan perokok. Tidak semua perokok akan mengalami KPKBSK dan tidak semua penderita KPKBSK adalah perokok. KPKBSK pada bukan perokok disebut sebagai ‘*non-smoking-associated lung cancer*’ dan mungkin berhubungan dengan mutasi gen seperti EGFR atau fusi gen seperti ALK.<sup>28</sup>

Pada KPKBSK bukan perokok terjadi aktivasi mTOR (*mammalian Target Rapamycin*) pada jalur PI3K-Akt-mTOR.<sup>29</sup> Jalur tersebut akan mengaktifkan anti apoptosis dan pertumbuhan endotel vaskular (*angiogenesis*).<sup>30-32</sup> Merokok

merupakan prediktor negatif untuk ekspresi EGFR.<sup>33</sup> Hiperaktivitas EGFR terjadi akibat mutasi somatik pada domain tirosin kinase, pengaktifan jalur transduksi sinyal, dimerisasi, dan autofosforilasi. Sejalan dengan penelitian oleh Ahyati yang menyebutkan ekspresi EGFR lebih banyak ditemukan pada pasien yang bukan perokok (64,7%) dibandingkan dengan perokok (29,4%).<sup>34</sup> Penelitian Laily menyebutkan penderita KPKBSK kebanyakan adalah perokok, yaitu sebanyak 52,8% sedangkan yang bukan perokok sebanyak 27,8% dan sisanya adalah perokok pasif. Hidrokarbon polisiklik dan nitrosamine dari tembakau dalam rokok dapat menyebabkan mutasi gen KRAS yang menyebabkan progresi siklus pembelahan sel, meningkatkan laju proliferasi sel dan anti apoptosis.<sup>34, 35</sup>

**Status fungsional pasien KPKBSK**

**Tabel 3** Distribusi pasien KPKBSK erdasarkan status fungsional

Status Fungsional	Jumlah	Persentase
Mandiri	12	17,9%
Ketergantungan sedang	24	35,8%
Sangat tergantung	31	46,3%
Total	67	100%

Berdasarkan Tabel 3, status fungsional dari pasien KPKBSK yang terbanyak adalah sangat tergantung (46,3%). Status fungsional yang paling sedikit adalah mandiri (17,9%). Hasil penelitian Reynaldi menyebutkan sebanyak 61 orang (76,25%) pasien memiliki status fungsional baik, 18 orang (22,5%) status fungsional cukup, dan 1 orang (1,25%) status fungsional buruk.<sup>36</sup> Penelitian Neo menyebutkan sepertiga dari 19,246 pasien (33%) membutuhkan bantuan untuk melakukan aktivitas sehari-hari. Pasien karsinoma lama akan mengalami kesulitan aktivitas sehari-hari yang ada pada indeks Katz.<sup>37</sup> Penelitian

Gridelli menyebutkan sebanyak 177 orang dari 233 pasien (76%) memiliki status fungsional mandiri, 14 orang (6%) status fungsional ketergantungan sedang, dan 12 orang (5%) status fungsional sangat tergantung yang dinilai saat kemoterapi.<sup>38</sup>

Status fungsional digunakan untuk menentukan prognosis KPKBSK dengan menilai aktivitas sehari-hari dan penentuan kemandirian.<sup>39</sup> Bertambahnya usia, penyakit yang berat, dan atau memiliki penyakit komorbid akan menurunkan status fungsional pasien dan menyebabkan penurunan kualitas hidup pasien.<sup>38</sup>

#### Stadium Klinis Pasien KPKBSK

Tabel 4 Distribusi pasien KPKBSK berdasarkan stadium klinis

Stadium	Jumlah	Persentase
Stadium III	2	3%
Stadium IV	65	97%
Total	67	100%

Berdasarkan tabel 4, Stadium klinis pasien KPKBSK yang paling banyak adalah stadium IV (97%). Pada penelitian ini pasien KPKBSK berada pada stadium III dan IV. Hal ini karena RSUP Dr. Hasan Sadikin adalah rumah sakit pusat rujukan tertinggi di Jawa Barat sehingga pasien-pasien yang dirujuk adalah pasien-pasien dengan stadium yang lanjut. Penelitian Alghamdy menyebutkan dari 102 orang terdapat 16 orang (15,69%) pasien KPKBSK pada stadium I, 7 orang (6,86%)

stadium II, 10 orang (9,8%) stadium III, dan 69 orang (67,65%) stadium IV.<sup>13</sup> Penelitian Reynaldi menyebutkan kebanyakan pasien KPKBSK terdiagnosis pada stadium lanjut, yaitu stadium IIIA, IIIB, dan IV.<sup>36</sup> Berdasarkan penelitian Maione *et al*, sebanyak 69% dari sampel adalah pasien dengan stadium IV dan III.<sup>39</sup>

KPKBSK tidak memiliki gejala yang spesifik.<sup>40</sup> Keterlambatan berobat ke dokter akibat tidak menyadari gejala, kurangnya kesadaran, dan keterlambatan

diagnosis menyebabkan karsinoma yang dialami sudah mengalami metastasis.<sup>41</sup> Penentuan stadium dilakukan untuk menentukan ketahanan hidup pasien

sebagai evaluasi pengobatan dan progresivitas penyakit<sup>42</sup>.

### **Diagnosis Histopatologi KPKBSK**

**Tabel 5** Distribusi KPKBSK berdasarkan diagnosis histopatologi

<b>Diagnosis Histopatologi</b>	<b>Jumlah</b>	<b>Persentase</b>
Adenokarsinoma	45	67,2%
Karsinoma sel skuamosa	20	29,9%
Karsinoma sel besar	2	3%
Total	67	100%

Diagnosis histopatologi pada pasien KPKBSK yang paling banyak adalah adenokarsinoma (67,2%). Hal ini sejalan dengan penelitian Ichsan yang melaporkan bahwa adenokarsinoma menjadi subtype terbanyak pada tipe KPKBSK, yaitu sebanyak 48,2%.<sup>43</sup> Penelitian Ali

mendapatkan hasil sebanyak 52% dari KPKBSK memiliki subtype adenokarsinoma. Subtype ini dapat terjadi pada laki-laki dan perempuan semua usia, perokok maupun bukan perokok.<sup>44</sup>

### **Hasil Pemeriksaan EGFR pada KPKBSK**

**Tabel 6** Distribusi hasil pemeriksaan EGFR pada KPKBSK

<b>Hasil Pemeriksaan EGFR</b>	<b>Jumlah</b>	<b>Persentase</b>
Positif	4	6%
Negatif	6	9%
Belum diketahui	3	4,5%
Tidak dilakukan pemeriksaan	54	80,6%
Total	67	100%

Selama periode tahun 2018-2020, data mengenai hasil pemeriksaan EGFR hanya didapatkan pada 10 orang pasien KPKBSK (15%). Subtype tumor dengan hasil pemeriksaan EGFR positif dan negatif seluruhnya adalah jenis adenokarsinoma. Hasil pemeriksaan EGFR lebih banyak menunjukkan hasil negatif.

KPKBSK dengan ekspresi EGFR positif cenderung ditemukan pada jenis kelamin perempuan, orang yang bukan perokok, pada subtype adenokarsinoma.<sup>9</sup> Sebanyak 95% dari subtype adenokarsinoma memiliki ekspresi EGFR yang positif.<sup>18</sup> Ekspresi EGFR pada KPKBSK rata-rata adalah 31,6%, sebanyak 36,5% terjadi pada adenokarsinoma dan 15% pada karsinoma

sel skuamosa.<sup>45</sup> Pada penelitian ini pemeriksaan EGFR lebih banyak menunjukkan hasil negatif tetapi hal ini mungkin tidak menggambarkan kondisi yang sebenarnya karena jumlah pasien yang menjalani pemeriksaan di RSUP Dr. Hasan Sadikin pada periode tahun 2018-2020 hanya sedikit, yaitu 15% dari keseluruhan jumlah total pasien KPKBSK.

### **KESIMPULAN**

Dari penelitian ini dapat disimpulkan pasien KPKBSK lebih banyak ditemukan pada laki-laki, kelompok usia 55-64 tahun, bukan perokok, status fungsional “sangat tergantung”, dan stadium klinis IV. Diagnosis histopatologi tersering adalah adenokarsinoma. Pemeriksaan EGFR lebih banyak menunjukkan hasil yang negatif.

### **KONFLIK KEPENTINGAN**

Tidak terdapat konflik kepentingan dalam artikel ilmiah yang ditulis.

### **UCAPAN TERIMA KASIH**

Penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada bagian rekam medik dan Departemen Patologi Anatomi RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung.

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Buku Ajar Patologi Robbins. Edisi 9.

Singapura: Elsevier Saunders; 2015. hal. 155-156, 167, 204.

2. Siddiqui F, Siddiqui AH. Lung Cancer. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482357/> (November 2020) [accessed June 4th 2021].
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, *et al.* Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today> [accessed April 2021].
4. Dorland. Kamus Kedokteran Dorland. Edisi 29. Jakarta: EGC;2015. hal. 127.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Inilah Faktor Risiko Penyebab Karsinoma Paru. <http://www.p2ptm.kemkes.go.id/infographic-p2ptm/penyakit-kanker-dan-kelainan-darah/inilah-faktor-risiko-penyebab-kanker-paru> (8 Februari 2021) [Diunduh tanggal 9 April 2021].
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. American Cancer Society



- Journals 2021;0: 1-41. doi: 10.3322/caac.21660
7. Aliyah N, Pranggono EH, Andriyoko B. Karsinoma Paru: Sebuah Kajian Singkat. Indonesia Journal CHEST Crit and Emerg Med 2016;4(1): 28-32.
  8. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Karsinoma Paru. Indonesia. 2017.
  9. Zappa C, Mousa S. Non-Small Cell Lung Cancer: Current Treatment and Future Advances. Translational Lung Cancer Research 2016;5(3): 288-300. doi: 10.21037/tlcr.2016.06.07
  10. American Lung Association. Types of Lung Cancer. <https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/lung-cancer/basics/lung-cancer-types>. (accessed July 23<sup>rd</sup>2021].
  11. Cancer Research UK. Lung Cancer: Survival. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/lung-cancer/survival>. (23 September 2020). [accessed July 23<sup>rd</sup>2021].
  12. Morgan K. Your Chances of Surviving Lung Cancer. <https://www.webmd.com/lung-cancer/guide/lung-cancer-survival-rates>. (30 September 2019) [accessed July 23<sup>rd</sup>2021].
  13. Alghamdi HI, Alshehri AF, Farhat GN. An Overview of Mortality & Predictors of Small-Cell and Non-Small Lung Cancer Among Saudi Patients. Journal of Epidemiology and Global Health 2018;7: 51-56. doi: 10.1016/j.jegh.2017.09.004.
  14. Soetandyo N, Hanafi AR, Agustini S, Sinulingga TD . Prognosis of Advanced Stage Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Receiving Chemotherapy: Adenocarcinoma Versus Squamous Cell Carcinoma. Medical Journal of Indonesia 2020;29(1): 26-31.
  15. Putra DN, W Laksmi, Mustokoweni S. Profil Penderita Karsinoma Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) Di RSUD Dr. Soetomo. Jurnal Ilmiah Mahasiswa Kedokteran Universitas Airlangga 2016;8(1): 30-34.
  16. Okamoto I, Morito S, Tashiro N, Imamura F, Inoue A, Seto T, et al. Real World Treatment And Outcomes In EGFR Mutation-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Long-Term Follow-Up of A Large Patient Cohort. Elsevier: Lung Cancer 2018;117: 14-19. DOI: 10.1016/j.lungcan.2018.01.005.
  17. Wulandari F, Utami W, Rohana E, Prabhata WR. Efikasi Terapi Epidermal Growth Factor Receptor-

- Tyrosine Kinase Inhibitor (EGFR-TKIs) pada Karsinoma Paru. *Genetics: Journal of Research in Pharmacy* 2021;1(1): 25-27. doi: <https://doi.org/10.14710/genres.v1i1.9870>
18. Salimath S, Jayaraj BS, Mahesh PA. Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Expression in Non-Small Cell Lung Carcinoma (KPKBSK) and Survival. *European Respiratory Journal* 2015; 46 (suppl 59).
  19. Wulandari L. Mutasi Epidermal Growth Factor Receptor. <http://news.unair.ac.id/2020/05/10/mutasi-epidermal-growth-factor-receptor>. (10 Mei 2020). [Diakses tanggal 16 April 2021].
  20. Cancer.Net. Lung Cancer- Non-Small Cell: Statistics. <https://www.cancer.net/cancer-types/lung-cancer-non-small-cell/statistics> (Januari 2021 [accessed June 1<sup>st</sup>2020]).
  21. Han B, Tjulandin S, Hagiwara K, Normanno N, Wulandari L, Laktionov K, et al. EGFR Mutation Prevalence in Asia-Pacific and Russian Patients with Advanced KPKBSK of Adenocarcinoma and Non-Adenocarcinoma Histology: The IGNITE Study. *Elsevier: Lung Cancer* 2017;113: 37-44. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.08.021
  22. Rajabto W, Angkasa YK. Mutasi EGFR sebagai Faktor Prediktif Respons Pengobatan terhadap TKI (Tyrosine Kinase Inhibitor) pada Non-Small Cell Lung Cancer Stadium 4: Sebuah Laporan Kasus. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia* 2021;8(1):43-45.
  23. Gkogkou P, Peponi E, Ntsakagiannis D, Murray S, Demou A, Sainis I, et al. E-Cadherin and Syndecan-1 Expression in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Treated with Chemoradiotherapy. *In Vivo* 2020;34(1): 453-459. doi: 10.21873/invivo.11795
  24. Chen Dong S, Huan Sha H, Yue Xu X, Mu Hu T, Lou R, Li H, et al. Glutathione S-transferase  $\pi$ : a potential role in antitumor therapy. *Drug Design, Development and Therapy* 2018;12: 3535–3547. doi: 10.2147/DDDT.S169833
  25. Lara V.R, Martinez J, Arrieta O. Influence of Estrogen in Non-Small Cell Lung Cancer and Its Clinical Implications. *J Thorac Dis* 2018;10(1): 482-497. doi: 10.21037/jtd.2017.12.61
  26. N.U. Din Shah, Ali MD, Ganai BA, Mudassar S, Khan MS, Kou J, et al. Association of Promoter Methylation of RASSF1A and KRAS Mutations

- in Non-Small Cell Lung Carcinoma in Kashmiri Population (India). *Heliyon* 2020;6: 1-9. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03488. eCollection 2020 Feb.
27. Alberg AJ, Wallace K, Silvester GA, Brock MV. Invited Commentary: The Etiology of Lung Cancer in Men Compared With Women. *American Journal of Epidemiology*, 2013 ;177(7):613–616. doi: 10.1093/aje/kws444.
28. Roman M, Baraibar I, Lopez I, Nadal E, Rolfo C, Vicent S, *et al.* KRAS Oncogene in Non-Small Cell Lung Cancer: Clinical Perspectives on The Treatment of an Old Target. *Molecular Cancer* 2018;17(33): 1-14. doi: 10.1186/s12943-018-0789-x.
29. Smolle E, Pichle M. Non-Smoking-Associated Lung Cancer : A Distinct Entity in Terms of Tumor Biology, Patient Characteristics and Impact of Hereditary Cancer Predisposition. *Cancers* 2019;11(204): 1-13. doi: 10.3390/cancers11020204
30. Wee P, Wang Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. *Cancers* 2017;9(52): 1-45. doi:10.3390/cancers9050052
31. Riesco A. Epidermal Growth Factor Signaling towards Proliferation : Modeling and Logic nInference Using Forward and Backward Search. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/1809513/> (16 January 2017) [accessed July 12<sup>th</sup> 2021].
32. Asrul HH. Hubungan Berbagai Karakteristik Penderita Adenokarsinoma Paru Dengan Status Mutasi Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) di RSUP Haji Adam Malik Medan Tahun 2015-2017. Medan: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara. 2018.
33. Tseng CH, Chiang CJ, Tseng JS, Yang TY, HSU KH, Chen KC, *et al.* EGFR Mutation, Smoking, and Gender in Advanced Lung Adenocarcinoma. *Impact Journals: Oncotarget* 2017;8(58):98384-98393. doi: 10.18632/oncotarget.21842.
34. Ahyati SN, Oktavianti IK, Yuliana I. Hubungan Jenis Kelamin dan Riwayat Merokok dengan Mutasi Gen EGFR Karsinoma Paru Tipe Adenokarsinoma. *Homeostasis* 2019;2(1): 1-8.
35. Laily LL, Martini S, Artanti KD, Widati S. Risk Factors of Lung Adenocarcinoma in Patients at Dr. Soetomo District General Hospital Surabaya in 2018. *The Indonesian Journal Public Health* 2020;15(3): 295-303.
36. Reynaldi A, Trisyani Y, Adiningsih D. Kualitas Hidup Pasien Kanker

- Paru Stadium Lanjut. *JNC* 2020;3(2): 71-78.
37. Neo J, Fettes L, Gao W, Higginson IJ, Maddocks M. Disability in Activities of Daily Living Among Adults With Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Elsevier: Cancer Treatment Reviews* 2017;94-106. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.10.006
38. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F. Chemotherapy for Elderly Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) Phase III Randomized Trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2013; 95(5): 362-372. doi: 10.1093/jnci/95.5.362
39. Maione P, Perrone F, Gallo C, Manzione L, Piantedosi F, Barbera S. Pretreatment Quality of Life and Functional Status Assessment Significantly Predict Survival of Elderly Patients with Advanced Non—Small-Cell Lung Cancer Receiving Chemotherapy: A Prognostic Analysis of the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study. *Journal of Clinical Oncology* 2016;23(28): 6865-6872. doi: 10.1200/JCO.2005.02.527
40. Tobacco Control Support Center-Ikatan Ahli Kesehatan Masyarakat Indonesia. Atlas Tembakau Indonesia 2020. Indonesia. 2020.
41. Cancer Research UK. Why is Early Diagnosis Important? England and Wales. 2021.
42. Markman M. What is Stage 4 Lung Cancer? <https://www.cancercenter.com/cancer-types/lung-cancer/stages/stage-iv-lung-cancer> (September 2021) [accessed December 30<sup>th</sup> 2021].
43. Ichsan M.I, Bachtiar R, Moerad EB, Irawiraman H. Hubungan Kadar Carcinoembryonic Antigen (CEA) dengan Subtipe Histologi Kanker Paru di RSUD Abdul Wahab Sjahranie Samarinda. *Jurnal Kedokteran Mulawarman* 2020;7(3): 23-30.
44. Zheng M. Clasiffication and Pathology of Lung Cancer. *Elsevier* 2016;25:447-468. doi: 10.1016/j.soc.2016.02.003
45. Kumari N, Singh S, Haloi D, Mishra SK, Krishnani N, Nath A, Neyaz Z. Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Frequency in Squamous Cell Carcinoma and Its Diagnostic Performance in Cytological Samples: A Molecular and Immunohistochemical Study. *World J Oncol* 2019;10(3): 142-150. doi: 10.14740/wjon1204