



**PERBEDAAN FAKTOR RISIKO
PENDERITA ADENOKARSINOMA PARU
DENGAN MUTASI EGFR DAN NON MUTASI EGFR**

**LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai gelar
Sarjana Kedokteran**

**FELICIA ANGGA PUTRIANI
22010115130215**

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2018**

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KARYA TULIS ILMIAH
PERBEDAAN FAKTOR RISIKO PENDERITA ADENOKARSINOMA
PARU DENGAN MUTASI EGFR DAN NON MUTASI EGFR

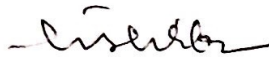
Disusun oleh

FELICIA ANGGA PUTRIANI
22010115130215

Telah disetujui

Semarang, 26 September 2018

Pembimbing I



dr. Fathur Nur Kholis, Sp.PD.,KP
NIP. 196910122008121002

Pembimbing II



dr. Yosef Purwoko, M.Kes., Sp.PD.,K.Ger
NIP. 196612301997021001

Penguji



dr. Andreas Arie Setiawan, Sp.PD.,KKV
NIP. 197206172008121001

Mengetahui,
a.n. Dekan

Ketua Program Studi Kedokteran



Dr. dr. Neni Susilaningsih, M.Si.
NIP. 196301281989022001

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini,

Nama mahasiswa : Felicia Angga Putriani
NIM : 22010115130215
Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi
Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas
Diponegoro
Judul KTI : PERBEDAAN FAKTOR RISIKO PENDERITA
ADENOKARSINOMA PARU DENGAN MUTASI
EGFR DAN NON MUTASI EGFR

Dengan ini menyatakan bahwa:

- (a) Karya tulis ilmiah saya ini adalah asli dan belum pernah dipublikasi atau diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.
- (b) Karya tulis ini adalah murni gagasan, rumusan, dan penelitian saya sendiri, tanpa bantuan orang lain, kecuali pembimbing dan pihak lain sepengetahuan pembimbing.
- (c) Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan judul buku aslinya serta dicantumkan dalam daftar pustaka.

Semarang, 26 September 2018

Yang membuat pernyataan,



Felicia Angga Putriani

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Tuhan yang Maha Esa, karena atas kasih dan anugerah-Nya sehingga Penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah yang berjudul “Perbedaan Faktor Risiko Penderita Adenokarsinoma Paru dengan Mutasi EGFR dan Non Mutasi EGFR”. Penelitian ini disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

Pada kesempatan ini, Penulis mengucapkan terima kasih kepada:

- 1) Rektor Universitas Diponegoro Prof. Dr. Yos Johan Utama, SH, M.Hum yang telah memberikan kesempatan penulis untuk belajar, meningkatkan ilmu dan keahlian.
- 2) Dekan Fakultas Kedokteran UNDIP Prof. Dr. dr. Tri Nur Kristina, DMM., M.Kes yang telah memberikan kesempatan penulis untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.
- 3) dr. Fathur Nur Kholis, Sp.PD., KP selaku dosen pembimbing I yang telah membimbing dan membantu dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
- 4) dr. Yosef Purwoko, M.Kes., Sp.PD., K.Ger selaku dosen pembimbing II yang telah membimbing dan membantu dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
- 5) dr. Andreas Arie Setiawan, Sp.PD., KKV selaku dosen penguji yang telah memberikan saran serta dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini dengan baik.
- 6) Kedua orang tua dan keluarga penulis yang selalu mendukung dan memotivasi Penulis untuk menyelesaikan karya tulis ilmiah.
- 7) Sahabat-sahabat antara lain Elvika Chandra, Anita Carolina, Ardita Hartanti, Eirin Yovita, Maria Anindya, Jennifer Faustin, Debby Vania, Nahla, Reynata Adhiasari, Blasius Adrian, Winantyo Adiansyah, Rova Budi Kusuma, dan sahabat lainnya yang tidak dapat penulis sebutkan satu

persatu, yang selalu memberi dukungan dan semangat bagi Penulis dalam menyelesaikan karya tulis ilmiah ini.

- 8) M. Agung Wibowo W. sebagai partner KTI.
- 9) Pihak-pihak lain yang tidak dapat disebutkan satu persatu yang turut serta membantu dalam pembuatan karya tulis ilmiah ini.

Penulis menyadari bahwa karya tulis ilmiah ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan karya tulis ilmiah ini.

Akhir kata, penulis berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 26 September 2018

Felicia Angga Putriani

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL PENELITIAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Permasalahan Penelitian	2
1.3 Tujuan Penelitian	2
1.4 Manfaat Penelitian	3
1.4.1 Manfaat untuk Peneliti	3
1.4.2 Manfaat untuk Institusi Kesehatan	3
1.4.3 Manfaat untuk Peneliti Lain	3
1.5 Keaslian Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Kanker Paru	5
2.1.1 Definisi	5
2.1.2 Epidemiologi	5
2.1.3 Faktor Risiko	6
2.1.3.1 Jenis Kelamin	6
2.1.3.2 Umur	6
2.1.3.3 Riwayat Keluarga	7

2.1.3.4	Merokok	7
2.1.3.5	Paparan Pekerjaan	8
2.1.4	Klasifikasi	8
2.1.5	Patogenesis	9
2.1.5.1	<i>Sustaining proliferative signaling</i>	10
2.1.5.2	<i>Evading growth suppressors</i>	11
2.1.5.3	<i>Avoiding immune destruction</i>	12
2.1.5.4	<i>Enabling replicative immortality</i>	12
2.1.5.5	<i>Tumor-promoting inflammation</i>	13
2.1.5.6	<i>Activating invasion and metastasis</i>	13
2.1.5.7	<i>Inducing angiogenesis</i>	13
2.1.5.8	<i>Genome instability and mutation</i>	14
2.1.5.9	<i>Resisting cell death</i>	14
2.1.5.10	<i>Deregulating cellular energetics</i>	15
2.1.6	Tanda dan Gejala	15
2.1.7	Stadium Klinis	15
2.2	Adenokarsinoma Paru	18
2.3	<i>Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)</i>	22
2.3.1	Mutasi EGFR pada NSCLC	23
2.3.2	Non Mutasi EGFR pada NSCLC	24
2.4	Kerangka Teori	25
2.5	Kerangka Konsep	25
2.6	Hipotesis	25
BAB III	METODE PENELITIAN	26
3.1	Ruang Lingkup Penelitian	26
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	26
3.3	Jenis dan Rancangan Penelitian	26
3.4	Populasi dan Sampel Penelitian	26
3.4.1	Populasi Target	26
3.4.2	Populasi Terjangkau	26
3.4.3	Sampel Penelitian	26

3.4.3.1	Kriteria Inklusi	27
3.4.3.2	Kriteria Eksklusi.....	27
3.4.4	Cara Pengambilan Sampel	27
3.4.5	Besar Sampel.....	27
3.5	Variabel Penelitian	28
3.5.1	Variabel Bebas	28
3.5.2	Variabel Terikat.....	28
3.6	Definisi Operasional Variabel.....	28
3.7	Cara Pengumpulan Data.....	29
3.7.1	Alat	29
3.7.2	Jenis Data	29
3.7.3	Cara Kerja	29
3.8	Alur Penelitian.....	29
3.9	Analisis Data	30
3.10	Etika Penelitian	30
BAB IV	HASIL PENELITIAN.....	31
4.1	Gambaran Umum Penelitian	31
4.2	Analisis Deskriptif	31
4.2.1	Karakteristik Subjek.....	31
4.2.2	Hubungan Faktor Risiko Terhadap Mutasi EGFR.....	32
4.2.3	Uji Multivariat Regresi Logistik Terhadap Mutasi EGFR.....	33
BAB V	PEMBAHASAN	34
5.1	Hubungan Faktor Risiko Terhadap Mutasi EGFR.....	34
5.2	Keterbatasan Penelitian	37
BAB VI	SIMPULAN DAN SARAN	38
6.1	Simpulan	38
6.2	Saran.....	38
	DAFTAR PUSTAKA	39
	LAMPIRAN	46

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian penelitian	4
Tabel 2. Stadium klinis kanker paru	16
Tabel 3. Definisi operasional	28
Tabel 4. Karakteristik subjek	31
Tabel 5. Hubungan faktor risiko terhadap mutasi EGFR	32
Tabel 6. Hasil uji multivariat regresi logistik terhadap mutasi EGFR	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. <i>Hallmark of Cancer</i>	10
Gambar 2. Adenokarsinoma preinvasif	19
Gambar 3. <i>Minimally invasive adenocarcinoma</i> tipe <i>nonmucinous</i>	20
Gambar 4. <i>Invasive adenocarcinoma</i> dengan berbagai pola histologis	21
Gambar 5. <i>Invasive mucinous adenocarcinoma</i>	22
Gambar 6. Skema jalur pensinyalan EGFR	23
Gambar 7. Skema mutasi EGFR pada ekson 18-21	24

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	46
Lampiran 2. Surat izin penelitian.....	47
Lampiran 3. Hasil analisis statistik.....	49
Lampiran 4. Biodata Peneliti	54

DAFTAR SINGKATAN

AIS	: <i>Adenocarcinoma in situ</i>
ATS	: <i>American Thoracic Society</i>
AJCC	: <i>American Joint Committee on Cancer</i>
BAC	: <i>Bronchoalveolar carcinoma</i>
BCL2	: <i>B-cell lymphoma-2</i>
CAM	: <i>Cell Adhesion Molecule</i>
CDC	: <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CDK4	: <i>Cyclin-dependent kinase-4</i>
CM	: <i>Catatan Medik</i>
CTLA-4	: <i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ERS	: <i>European Respiratory</i>
GSTP	: <i>Glutathione S-transferase P</i>
HER	: <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor</i>
IASLC	: <i>International Association for the Study of Lung Cancer</i>
ICD	: <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
LPA	: <i>Lepidic Predominant Adenocarcinoma</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MIA	: <i>Minimally invasive adenocarcinoma</i>
MTHFR	: <i>Methylene tetrahydrofolate reductase</i>
MTOR	: <i>Mammalian Target of Rapamicyn</i>
NEU	: <i>Neuraminidase</i>
NNK	: <i>Nicotine-derived nitrosamine ketone</i>
NNN	: <i>N'-nitrosonornicotine</i>
NSCLC	: <i>Non Small Cell Lung Cancer</i>
PAH	: <i>Polycyclic Aromatic Hydrocarbon</i>

PD-1	: <i>Programmed cell death protein 1</i>
PD-L1	: <i>Programmed death-ligand 1</i>
PI3K	: <i>Phosphatidylinositol-3-kinase</i>
PTEN	: <i>Phosphatase and tensin homolog</i>
RSUP	: <i>Rumah Sakit Umum Pusat</i>
RTK	: <i>Reseptor Tirosin Kinase</i>
SCLC	: <i>Small Cell Lung Cancer</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor Beta</i>
TP53	: <i>Tumor Protein 53</i>
TRAIL	: <i>Tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis-inducing ligand</i>
TTF-1	: <i>Thyroid Transcription Factor - 1</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VIA	: <i>Variants of invasive adenocarcinoma</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

ABSTRAK

Latar belakang: Kanker paru merupakan penyakit keganasan dengan angka mortalitas tertinggi di dunia, yaitu sebesar 1.590.000 kematian di tahun 2012. Di Indonesia, kanker paru menempati peringkat ke-3 penyakit kanker terbanyak. Adenokarsinoma merupakan jenis kanker paru dengan jumlah kejadian terbanyak, yaitu 40% dari seluruh kanker paru. Faktor risiko terjadinya kanker paru meliputi umur, merokok, terpapar oleh polusi udara di rumah atau tempat kerja, dan mempunyai riwayat keluarga dengan kanker paru. Kanker paru jenis adenokarsinoma sangat erat terkait dengan mutasi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), yaitu 15-20% dari kasus adenokarsinoma paru.

Tujuan: Mengetahui adanya perbedaan faktor risiko pada pasien adenokarsinoma paru dengan EGFR mutasi dan pasien adenokarsinoma paru dengan EGFR non mutasi.

Metode: Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional* dengan mengambil data dari rekam medik pasien RSUP Dr. Kariadi Semarang yang didiagnosis adenokarsinoma paru. Data tersebut kemudian disusun dan dilakukan analisis statistik dengan uji *chi square* dan uji regresi logistik terkait hubungan faktor risiko terhadap mutasi EGFR.

Hasil: Dari 97 sampel penderita adenokarsinoma paru, didapatkan 36 subjek dengan mutasi EGFR (37,1%) dan 61 subjek non mutasi EGFR (62,9%). Terjadinya mutasi EGFR berhubungan dengan jenis kelamin perempuan ($p = 0,009$) dan non perokok ($p = 0,028$). Tidak ada hubungan bermakna antara mutasi EGFR dengan faktor umur ($p = 0,667$), paparan pekerjaan ($p = 0,418$), dan riwayat keluarga ($p = 0,371$). Dari uji multivariat, didapatkan hasil bahwa jenis kelamin perempuan merupakan faktor paling berisiko terhadap kejadian mutasi EGFR ($p = 0,010$).

Kesimpulan: Terdapat perbedaan faktor risiko pada penderita adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR dan non mutasi EGFR. Kelompok dengan jenis kelamin perempuan dan non perokok lebih berisiko terhadap terjadinya adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR, sedangkan kelompok dengan jenis kelamin laki-laki dan perokok lebih berisiko terhadap terjadinya adenokarsinoma paru non mutasi EGFR.

Kata kunci: Adenokarsinoma paru, faktor risiko, mutasi EGFR

ABSTRACT

Background: Lung cancer is the most common cause of death from cancer worldwide, amounting to 1.590.000 deaths in 2012. It is reported as the third most common cancer in Indonesia. Adenocarcinomas are the most common type of lung cancer which took up to 40% from lung cancer cases. Lung cancer risk factor includes age, smoking, air pollution and family history. Mutations in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) have been discovered in association with some lung cancers. A significant proportion (15-20%) of patients with lung adenocarcinoma have EGFR activating mutations.

Aim: The present study aimed to find out the differences of lung adenocarcinoma risk factors in EGFR mutation and non EGFR mutation.

Methods: A cross-sectional design was performed in this study by collecting data from medical records of RSUP Dr. Kariadi Semarang patients which has lung adenocarcinoma. Chi square and logistic regression test was performed to analyze the relation between risk factors and EGFR mutation.

Results: From 97 sample of patients with lung adenocarcinoma, 36 had EGFR mutations (37,1) and 61 had no EGFR mutation (62,9%). EGFR mutations were associated with female gender ($p = 0,009$) and non-smoker ($p = 0,028$). EGFR mutation did not correlate with age ($p = 0,667$), occupational exposure ($p = 0,418$), and family history ($p = 0,371$). In multivariate analysis, female have been shown to have a greater risk of developing EGFR mutation.

Conclusion: There are differences in risk factor of lung adenocarcinoma with and without EGFR mutation. Female and non-smoker are more susceptible towards mutation, while male and smoker have a lower risk of mutation.

Keywords: Lung adenocarcinoma, risk factor, EGFR mutation