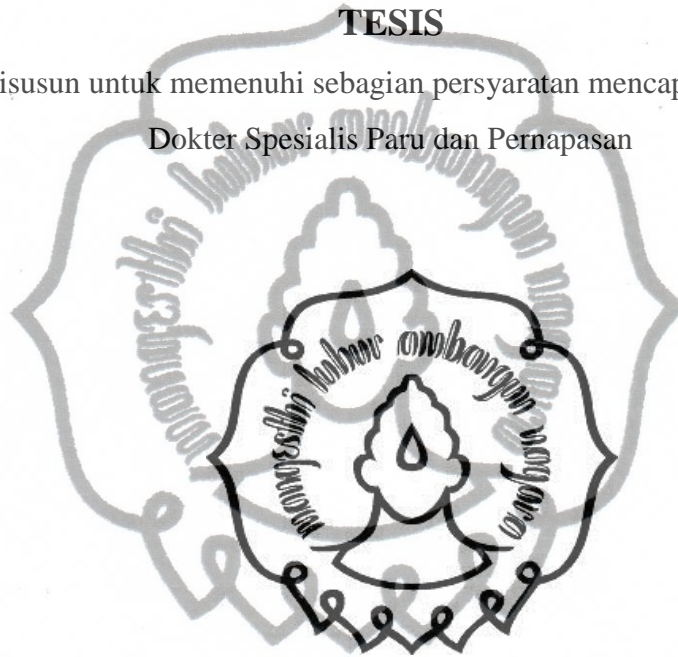


**PERBANDINGAN EFIKASI GEFITINIB DAN
AFATINIB PADA TERAPI ADENOKARSINOMA PARU
DENGAN MUTASI EGFR POSITIF DI RSUD Dr.
MOEWARDI SURAKARTA**

TESIS

Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan mencapai derajat
Dokter Spesialis Paru dan Pernapasan

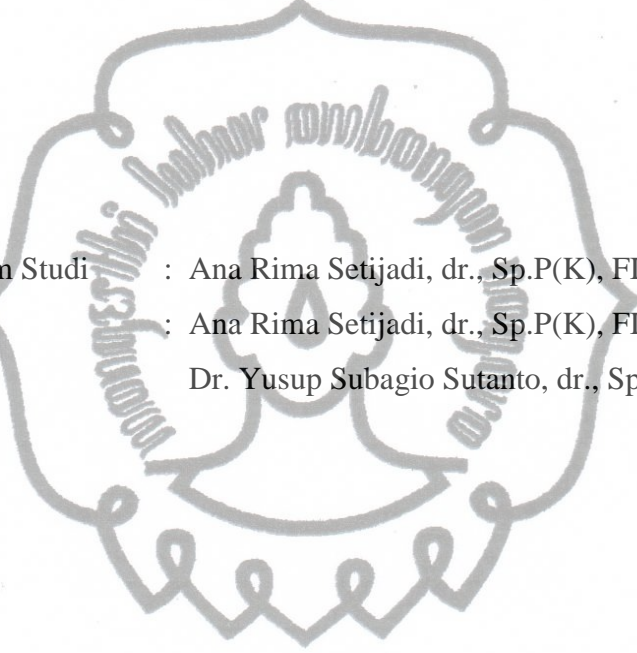


Oleh
Harimurti Swastika Dewayani
S601702003

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FK UNS/RSUD Dr. MOEWARDI
SURAKARTA
2021**

commit to user

Penelitian ini dilakukan di Bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/ Rumah Sakit Umum Daerah
dr.Moewardi Surakarta



Kepala Program Studi : Ana Rima Setijadi, dr., Sp.P(K), FISR
Pembimbing : Ana Rima Setijadi, dr., Sp.P(K), FISR
Dr. Yusup Subagio Sutanto, dr., Sp.P(K), FISR.

**PENELITIAN INI MILIK BAGIAN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN
RESPIRASI FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SEBELAS MARET**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS**PERBANDINGAN EFIKASI GEFITINIB DAN AFATINIB PADA
TERAPI ADENOKARSINOMA PARU DENGAN MUTASI EGFR
POSITIF DI RSUD Dr. MOEWARDI SURAKARTA**

Disusun oleh
Harimurti Swastika Dewayani
S601702003

Telah dinyatakan memenuhi syarat untuk diseminarkan pada tanggal: 7 Mei 2021
di KSM Paru FK UNS/RSUD Dr. Moewardi Surakarta

Dewan Pembimbing:

Jabatan

Nama

Tanda Tangan Tanggal

Pembimbing I **Dr. Ana Rima Setijadi, Sp.P(K), FISR**
NIP. 19620502 198901 2 001

Pembimbing II **DR. Dr. Yusup Subagio Sutanto, Sp.P(K), FISR**
NIP. 19570315 198312 1 002

Telah diseminarkan pada tanggal 7 Mei 2021

Dan dinyatakan memenuhi syarat

**Ketua, Program Studi
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNS**

Dr. Ana Rima Setijadi, Sp.P(K), FISR
NIP. 19620502 198901 2 001

- commit to user

**PERBANDINGAN EFIKASI GEFITINIB DAN AFATINIB PADA
TERAPI ADENOKARSINOMA PARU DENGAN MUTASI EGFR
POSITIF DI RSUD Dr. MOEWARDI SURAKARTA**

Tesis ini telah dipresentasikan pada tanggal 7 Mei 2021 di hadapan Dewan Penguji dan telah disetujui oleh:

1. Dr. Yusup Subagio Sutanto, dr., Sp.P(K), FISR.

NIP. 19570315 198312 1 002

Ka KSM Paru RSUD dr. Moewardi Surakarta

2. Ana Rima Setijadi, dr., Sp.P(K), FISR

NIP. 19620502 198901 2 001

Kepala Program Studi Pulmonologi dan
Kedokteran Respirasi

3. Jatu Aphridasari, dr., Sp.P(K), FISR

NIP. 19800413 3200912 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN DAN PERSYARATAN PUBLIKASI

Saya menyatakan dengan sebenarnya bahwa:

Proposal tesis yang berjudul **PERBANDINGAN EFIKASI GEFITINIB DAN AFATINIB PADA TERAPI ADENOKARSINOMA PARU DENGAN MUTASI EGFR POSITIF DI RSUD Dr. MOEWARDI SURAKARTA** ini merupakan karya saya sendiri, dan bebas plagiat, serta tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik serta tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain kecuali secara tertulis dengan acuan yang disebutkan sumbernya, baik dalam naskah karangan dan daftar pustaka. Apabila ternyata dalam naskah tesis ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur plagiasi, maka saya bersedia menerima sanksi, baik tesis beserta gelar dokter spesialis saya dibatalkan serta diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Publikasi sebagian atau keseluruhan isi tesis pada jurnal atau forum ilmiah lain harus menyertakan tim promotor sebagai *author* dan Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNS sebagai institusinya. Apabila saya melakukan pelanggaran dari ketentuan publikasi ini, maka saya bersedia mendapatkan sanksi akademik yang berlaku.

Surakarta, 7 Mei 2021

Mahasiswa



Harimurti Swastika Dewayani

S601702003

KATA PENGANTAR

Penulis panjatkan puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala anugerah-Nya sehingga tesis ini dapat terselesaikan sebagai bagian persyaratan akhir pendidikan spesialis di bagian Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta. Penulis menyadari bahwa keberhasilan dalam menyelesaikan pendidikan dan tesis ini berkat dan rahmat Tuhan Yang Maha Esa dan kerjasama berbagai pihak. Bimbingan, pengarahan dan bantuan dari para guru, keluarga, teman sejawat residen paru, karyawan medis dan nonmedis, serta para pasien selama penulis menjalani pendidikan sangat berperan dalam keberhasilan menyelesaikan pendidikan dan tesis ini.

Penghargaan setinggi-tingginya dan ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada:

1. **Prof. Dr. Jamal Wiwoho, SH., M.Hum.,** selaku rektor Universitas Sebelas Maret.
2. **Prof. Dr. Reviono, dr., Sp.P(K), FISR**
Selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret.
Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada beliau sebagai pengajar di bagian Pulmonologi yang telah yang senantiasa membimbing, memberikan petunjuk, saran, kemudahan, dukungan dan kritik yang membangun kepada penulis selama menjalani pendidikan spesialisasi pulmonologi dan kedokteran respirasi.
3. **Dr. Cahyono Hadi, dr., Sp.OG**
Selaku Direktur Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Moewardi Surakarta kami ucapkan terima kasih telah mengizinkan penulis untuk menimba ilmu di rumah sakit ini.
4. **Alm. Prof. Dr. Suradi, dr., Sp.P(K), MARS, FISR**
Penulis mengucapkan terima kasih dan rasa hormat yang setinggi-tingginya kepada beliau sebagai guru besar pengajar di bagian Pulmonologi yang telah memberikan bimbingan, dorongan, saran, motivasi, semangat belajar serta ilmu yang berharga selama menjalani pendidikan dan menyelesaikan penelitian ini.

commit to user

5. Ana Rima Setijadi, dr., Sp.P(K), FISR

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Beliau selaku Kepala Program Studi Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta yang senantiasa membimbing, memberikan ilmu pengetahuan, dan memberikan motivasi, kepada penulis.

Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada beliau selaku pembimbing I yang telah dengan sabar membimbing, membuka cakrawala wawasan, menjadi inspirasi, serta memberi dorongan semangat terhadap penulis untuk menyelesaikan tesis ini.

6. Dr. Harsini, dr., Sp.P(K), FISR

Penulis mengucapkan terima kasih kepada beliau sebagai pengajar di bagian Pulmonologi yang telah memberikan bimbingan dan saran yang membangun selama penulis menjalani masa pendidikan.

7. Dr. Yusup Subagio Sutanto, dr., Sp.P(K), FISR

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Beliau selaku Kepala KSM Paru RSUD Dr. Moewardi Surakarta yang telah memberikan ilmu pengetahuan, bimbingan, saran, kemudahan, dukungan, serta kritik yang membangun. Beliau merupakan orang tua selama penulis menjalani pendidikan, tidak hanya memberikan ilmu pengetahuan, tetapi juga mengajarkan kepada penulis pentingnya ilmu bersosial yang sangat berguna sebagai bekal untuk kembali mengabdikan di masyarakat. Terima kasih yang sebesar besarnya kepada beliau, ilmu dan pesan beliau akan penulis ingat selalu. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Beliau sebagai Penguji II, yang telah memberikan bimbingan, arahan, masukan, dan kemudahan sehingga tesis ini dapat diselesaikan.

8. Jatu Aphridasari, dr., Sp.P(K), FISR

Penulis mengucapkan terima kasih kepada beliau selaku staf pengajar bagian Pulmonologi dan beliau sebagai guru, orang tua, serta saudara selama penulis menjalankan pendidikan dan menyelesaikan tesis ini. Terimakasih penulis ucapkan atas ilmu, bimbingan, dukungan, kritik yang membangun, serta bantuan yang telah diberikan sehingga tesis ini dapat diselesaikan.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Beliau selaku Pembimbing II

yang telah membimbing, memberikan petunjuk, saran, kemudahan, dukungan, dan kritik yang membangun sehingga tesis ini dapat diselesaikan.

9. Dr. Eddy Surjanto, dr., Sp.P(K)

Penulis mengucapkan terima kasih kepada beliau sebagai pengajar di bagian Pulmonologi yang telah memberikan bimbingan dan saran yang membangun selama penulis menjalani masa pendidikan.

10. Hadi Subroto, dr., Sp.P(K),MARS

Penulis mengucapkan terima kasih atas nasehat dan saran beliau terhadap kemajuan ilmu Pulmonologi yang telah memberikan bimbingan selama menjalani pendidikan.

11. Ahmad Farih Raharjo, dr., Sp.P(K), M.Kes, FISR

Penulis mengucapkan terima kasih kepada beliau sebagai pengajar di bagian Pulmonologi yang telah memberikan bimbingan, dorongan, dan saran yang baik selama menjalani pendidikan. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Beliau sebagai Penguji I, yang telah memberikan bimbingan, arahan, masukan, dan kemudahan sehingga tesis ini dapat diselesaikan.

12. Artrien Adhiputri, dr., Sp.P., M.Biomed

Penulis mengucapkan terima kasih kepada beliau sebagai pengajar di bagian Pulmonologi yang telah memberikan bimbingan, dorongan, saran, dan kritik yang membangun selama menjalani pendidikan.

13. Hendrastutik, dr., Sp.P., M.Kes

Penulis mengucapkan terima kasih kepada beliau sebagai pengajar di bagian Pulmonologi yang telah memberikan bimbingan, dorongan, dan kritik yang membangun selama pendidikan

14. RSUD dr. Goeteng Taroenadibrata, Dinas Kesehatan Kabupaten Purbalingga dan Puskesmas Purbalingga

Penulis mengucapkan terimakasih kepada kepala Dinas Kesehatan Kabupaten Purbalingga Drg sekaligus Plt Direktur RSUD Dr. Goeteng Taroenadibrata Drg. Hanung Wikanto, MPPM dan Kepala Puskesmas Purbalingga Sutarmo S.Kep, Ns yang telah memberikan ijin, kesempatan, dan dukungan penulis untuk melanjutkan pendidikan, hingga dapat menyelesaikan tesis ini dengan baik.

15. Kepada ayahanda tercinta Yayat Suyatno, SH dan ibunda tercinta Dr. Dewi Kiswani

Penghargaan penghormatan, dan rasa terima kasih yang tidak bisa terbalaskan penulis sampaikan kepada kedua orangtua tercinta yang senantiasa mendukung dalam doa dan berkorban tak terhingga untuk ananda. Mengenalkan bekal dunia akhirat kepada ananda. Terima kasih telah menjadi penyemangat untuk dapat menyelesaikan tugas dengan baik. Doa dan restunya mengantarkan penulis untuk tetap tabah dan semangat menjalani pendidikan. Semoga Allah memberikan kebahagiaan di akhirat kepada kedua orangtua.

16. Kepada suami tercinta Wibiyanto Setiawan S.Si., M.Si dan putri kami tersayang Dhafira Biyantika Prasanti yang selalu menjadi penyemangat dan pendamping untuk dapat menyelesaikan tugas dengan baik. Terima kasih atas cinta, air mata, kasih sayang, pengorbanan, kesabaran serta dukungan dalam menyelesaikan pendidikan ini. Semoga Allah SWT selalu meridhoi dan merahmati setiap langkah hidup kita.

17. Rasa hormat dan terima kasih penulis sampaikan kepada mertua Doyo Kusworo dan Siti Maemunah, yang selalu memberi semangat, dukungan, doa, serta bantuan sehingga dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik. Semoga Allah selalu memberikan perlindungan, kesehatan serta kebahagiaan.

18. Kepada Almarhum Pakdhe Tri Djunianto, Almarhumah Budhe Endang Sumastuti, dan Mbak Fera yang selalu memberikan dukungan di masa-masa sulit, semangat, doa serta bantuannya sehingga dapat menyelesaikan pendidikan ini. Semoga Allah memberikan kebahagiaan di akhirat kepada pakdhe dan budhe, semoga mendapatkan tempat yang terbaik di sisiNya dan semoga pintu surga selalu terbuka bagi keduanya. Amiin.

19. Terima Kasih kepada kakak yang telah banyak membantu Aditya Prima Dewayana, ST, kakak ipar Dr. Listiana Aziza Sp.KP serta adik ipar Septy Widayati S.P atas segala doa, dukungan, semangat, dan bantuan selama pendidikan sehingga dapat menyelesaikan tesis ini dengan baik.

commit to user

20. Kepada rekan residen seangkatan yang telah bersama-sama bahu-membahu, dan saling memberikan semangat dalam menjalani pendidikan ini. Terima kasih dr. Bimo, dr. Mukti, dr. Brigitta, dan dr. Fatimah semoga Allah SWT selalu menyertai kita dan memberikan kemudahan untuk meraih cita cita dan cepat berkumpul dengan keluarga.
21. Rasa hormat dan terima kasih penulis sampaikan kepada rekan senior dan teman residen dr. Dian Utami, Sp.P, dr. Desiyani Diah, Sp.P, dr. Ita Juliastuti Sp.P, dr. Sari Apriliana, Sp.P, dr. Siti Nurdjanah, Sp.P, dan dr. Reschita Adhityanti, dr. Dewi Astarini, dr. Liana Herlina yang telah ikut membantu proses penelitian ini dan saling memberikan semangat dalam menjalani pendidikan ini. Kepada teman-teman residen yang tidak bisa disebutkan satu persatu, terimakasih untuk semuanya semoga kita semua sukses dan lancar pendidikannya. Terima kasih yang sebesar besarnya juga penulis ucapkan kepada seluruh rekan residen junior yang telah banyak membantu sehingga tesis ini dapat diselesaikan dengan baik.
22. Kepada karyawan SMF paru (pak Waluyo, mbak Yanti, mbak Anita, mas Arif, mbak Nanda, dan mbak Retno) serta kepada mas Harnoko terima kasih atas bantuan dan kerjasamanya selama ini. Kepada semua rekan perawat poliklinik paru (bu Enok ,Mbak Umi, Mbak Arnia, mas Sigit dan mbak Iffa) dan bangsal rawat paru di RSUD Dr. Moewardi, Balkesmas Pati dan Balkesmas Magelang, serta kepada semua pihak yang tidak bisa kami sebutkan satu persatu yang telah banyak membantu dalam proses belajar penulis selama ini. Kepada semua pihak yang tidak bisa kami sebutkan satu persatu yang telah membantu proses penelitian ini, penulis ucapkan terima kasih.
- 21 Ucapan terimakasih juga penulis sampaikan kepada:
1. Kepala Bagian Ilmu Bedah RSUD Dr. Moewardi/FK UNS
 2. Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam RSUD Dr. Moewardi/FK UNS
 3. Kepala Bagian Radiologi RSUD Dr. Moewardi/FK UNS Surakarta
 4. Kepala Bagian Kardiologi RSUD Dr. Moewardi/FK UNS Surakarta
 5. Kepala Bagian Kesehatan Anak RSUD Dr. Moewardi/FK UNSSurakarta
 6. Kepala Bagian Anestesi RSUD Dr. Moewardi/FK UNS Surakarta
 7. Kepala Instalasi Gawat Darurat RSUD Dr. Moewardi Surakarta

8. Direktur RS Ario Wirawan Salatiga

9. Direktur RSUD Sragen

10. Kepala Balkesmas Pati

11. Kepala Balkelmas Magelang

Beserta seluruh staf atas bimbingan dan ilmu pengetahuan yang diberikan selama penulis menjalani pendidikan.

- 23.** Terima kasih penulis juga sampaikan kepada yang terpenting dan merupakan “*the real teachers*” adalah para pasien yang telah menjadi inspirasi, sumber keilmuan sehingga proses belajar mengajar dapat terlaksana dengan baik.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan tesis ini masih banyak terdapat kekurangan, untuk itu penulis mohon maaf dan sangat mengharapkan saran serta kritik dalam rangka perbaikan penulisan tesis ini. Semoga penelitian ini dapat bermanfaat untuk pasien, pengembangan ilmu, serta menjadi ilham untuk penelitian yang lain di bidang Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi yang sangat luas. Semoga dengan rahmat dan hidayah yang diberikan oleh Allah SWT atas ilmu dan pengalaman yang penulis miliki dapat bermanfaat bagi sesama.

Surakarta, 7 Mei 2021

Penulis

Harimurti Swastika Dewayani, 2021, Tesis. **Perbandingan Efikasi Gefitinib dan Afatinib pada Terapi Adenokarsinoma Paru dengan Mutasi EGFR Positif di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.** Supervisor I: Dr. Ana Rima Setijadi, Sp.P(K), FISR; Supervisor II: Dr. Jatu Aphridasari, SpP(K) FISR. Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sebelas Maret, Surakarta.

RINGKASAN

PERBANDINGAN EFIKASI GEFITINIB DAN AFATINIB PADA TERAPI ADENOKARSINOMA PARU DENGAN MUTASI EGFR POSITIF DI RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA

Harimurti Swastika Dewayani, Ana Rima Setijadi, Jatu Aphridasari
Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran
Universitas Sebelas Maret Surakarta/ RSUD Dr. Moewardi Surakarta

Latar Belakang: Profil kanker di Indonesia tahun 2020 menunjukkan jumlah kematian akibat kanker 207.210 orang 12,6% karena kanker paru. Adenokarsinoma merupakan subtype histologi kanker paru yang sering terjadi. Mutasi onkogenik mengaktifkan jalur reseptor tirosin kinase pada 70% adenokarsinoma. Penyebab mutasi onkogenik salah satunya pengkodean gen EGFR sehingga memungkinkan pemberian terapi EGFR TKI pada adenokarsinoma paru.

Tujuan: Penelitian ini menganalisis perbandingan efikasi gefitinib dan afatinib pada terapi lini pertama adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR positif.

Metode: penelitian kohort retrospektif dengan mengambil data rekam medis pasien yang terdiagnosis adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR positif pada bulan Januari 2016 - Desember 2019 yang mendapat terapi lini pertama dengan gefitinib atau afatinib di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Penelitian ini menggunakan uji *Chi Square* dengan koreksi Uji *Fisher's exact* untuk variabel nominal dan uji-T untuk variabel kontinu. Analisis *survival* dengan metode Kaplan Meier dengan *log rank test* dan metode *cox proportional hazard model*.

Hasil: Dari 114 pasien didapatkan 64 pasien (56,14%) mendapat terapi gefitinib dan 50 pasien (43,86%) terapi afatinib. Nilai median PFS pasien terapi gefitinib 8 bulan dan afatinib 11 bulan dengan HR=1.179 (95%CI=0.757-1.835, p=0,466). Nilai median OS terapi gefitinib 11 bulan dan afatinib 16 bulan dengan HR=1.375 (95%CI=0.898-2.105, p=0.142). Persentase ORR pasien terapi gefitinib 12,5% dan afatinib 20% (p=0,267). Persentase AE *grade* ≥ 3 pada gefitinib meliputi diare (1,6%), paronikia (1,6%), stomatitis (0%), dan *rash* (3,1%) sedangkan pada afatinib meliputi diare (24%), paronikia (0%), stomatitis (18%), dan *rash* (30%). Persentase AE *grade* < 3 pada gefitinib meliputi diare (31,3%), paronikia (15,6%), stomatitis (15,6%), dan *rash* (57,8%) sedangkan pada afatinib meliputi diare (32%), paronikia (34%), stomatitis (36%), dan *rash* (30%).

Kesimpulan: Efikasi afatinib tidak lebih baik dibanding gefitinib sebagai terapi lini pertama adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR positif. *Adverse events* derajat berat lebih banyak pada afatinib, diperlukan pemantauan dan penyesuaian dosis.

Kata Kunci: Kanker paru, Adenokarsinoma, EGFR, Gefitinib, Afatinib

Harimurti Swastika Dewayani, 2021, Tesis. Comparison of the Efficacy of Gefitinib and Afatinib in Pulmonary Adenocarcinoma Therapy with Positive EGFR Mutations in RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Supervisor I: Dr. Ana Rima Setijadi, Sp.P(K), FISR; Supervisor II: Dr. Jatu Aphridasari, SpP(K) FISR. Pulmonology and Respiratory Medicine Recidency Program, Medical Faculty, Sebelas Maret University, Surakarta.

COMPARISON OF THE EFFICACY OF GEFITINIB AND AFATINIB IN PULMONARY ADENOCARCINOMA THERAPY WITH POSITIVE EGFR MUTATIONS IN RSUD DR. MOEWARDI SURAKARTA.

Harimurti Swastika Dewayani, Ana Rima Setijadi, Jatu Aphridasari

Departement of Pulmonology and Respiratory Medicine
Medical Faculty of Sebelas Maret University/ Dr. Moewardi General Hospital
Surakarta

ABSTRACT

Background: The Indonesian cancer profile in 2020 shows the number of cancer deaths at 207,210 people 12.6% due to lung cancer. Adenocarcinoma is a common histological subtype of lung cancer. Oncogenic mutations activated the tyrosine kinase receptor pathway in 70% of adenocarcinoma. One of the causes of oncogenic mutations is coding of the EGFR gene so that it allows the administration of EGFR TKI therapy in pulmonary adenocarcinoma.

Objective: This study analyzed the comparison of the efficacy of gefitinib and afatinib in firstline therapy for pulmonary adenocarcinoma with positive EGFR mutations.

Methods: A retrospective cohort study was conducted with data collection of medical record data of patients diagnosed with pulmonary adenocarcinoma with positive EGFR mutations from January 2016 to December 2019. This study analysis used Chi square test with Fisher's exact test correction for nominal variable and T-test for numeric variable. Survival analysis used the Kaplan Meier and log rank test and the cox proportional hazard model.

Result: 114 patients comprised 64 patients (56,14%) received gefitinib and 50 patients (43,86%) received afatinib. The median value of PFS were 8 months for gefitinib and 11 months for afatinib with HR=1.179 (95%CI=0.757-1.835, p=0,466). The median value of OS were 11 months for gefitinib and 16 months for afatinib with HR=1.375 (95%CI=0.898-2.105, p=0.142). The ORR patients with gefitinib were 12,5% and afatinib was 20% (p=0,267). Adverse events grade ≥ 3 in gefitinib included diarrhea (1,6%), paronychia (1,6%), stomatitis (0%), and rash (3,1%) while afatinib included diarrhea (24%), paronychia (0%), stomatitis (18%), and rash (30%). Adverse events grade < 3 in gefitinib included diarrhea (31,3%), paronychia (15,6%), stomatitis (15,6%), and rash (57,8%) while afatinib included diarrhea (32%), paronychia (34%), stomatitis (36%), and rash (30%).

Conclusion: The efficacy of afatinib is no better than gefitinib as first-line therapy for pulmonary adenocarcinoma with positive EGFR mutations. More severe adverse events for afatinib, required monitoring and dose adjustment.

Keywords: Lung cancer, Adenocarcinoma, EGFR, Gefitinib, Afatinib

DAFTAR ISI

LEMBAR JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN DAN PERSYARATAN PUBLIKASI.....	vi
DAFTAR ISI.....	xv
DAFTAR TABEL.....	xix
DAFTAR GAMBAR	xx
DAFTAR SINGKATAN	xxi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxiv
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
A. LATAR BELAKANG MASALAH	1
B. RUMUSAN MASALAH.....	4
C. TUJUAN PENELITIAN.....	4
1. Tujuan umum penelitian	4
2. Tujuan khusus penelitian	4
D. MANFAAT PENELITIAN.....	5
3. Manfaat Keilmuan	5
4. Manfaat praktis	5
BAB II	6
LANDASAN TEORI.....	6
A. <i>EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR)</i>	6
B. <i>TYROSINE KINASE INHIBITOR</i>	9
C. GEFITINIB	11
1. Mekanisme Aksi Gefitinib	12
2. Metabolisme dan Farmakokinetik	13
D. AFATINIB	14
1. Mekanisme Aksi Afatinib.....	15
2. Metabolisme dan Farmakokinetik	16

E. <i>RESPONSE EVALUATION CRITERIA IN SOLID TUMOR (RECIST)</i>	18
F. PERBANDINGAN GEFITINIB DAN AFATINIB PADA TERAPI	
ADENOKARSINOMA PARU	19
1. <i>Progression Free Survival</i>	20
2. <i>Time to Treatment Failure</i>	21
3. <i>Overall Survival</i>	22
4. <i>Objective Response Rate</i>	23
5. <i>One Year Survival Rate</i>	23
G. <i>ADVERSE EVENTS</i>	24
1. <i>Skin Rash</i>	24
2. <i>Paronikia</i>	26
3. <i>Stomatitis</i>	27
4. <i>Diare</i>	28
H. KERANGKA TEORI	30
I. KERANGKA KONSEP.....	33
J. HIPOTESIS.....	34
BAB III	35
METODE PENELITIAN.....	35
A. RANCANGAN PENELITIAN.....	35
B. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN.....	35
1. Tempat Penelitian	35
2. Waktu Penelitian.....	35
C. POPULASI, SAMPEL, DAN METODE PENGAMBILAN SAMPEL PENELITIAN	35
1. Populasi.....	35
2. Sampel Penelitian.....	35
3. Metode Pengambilan Sampel	36
D. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI.....	36
1. Kriteria Inklusi	36
2. Kriteria Eksklusi	36
E. VARIABEL PENELITIAN.....	36

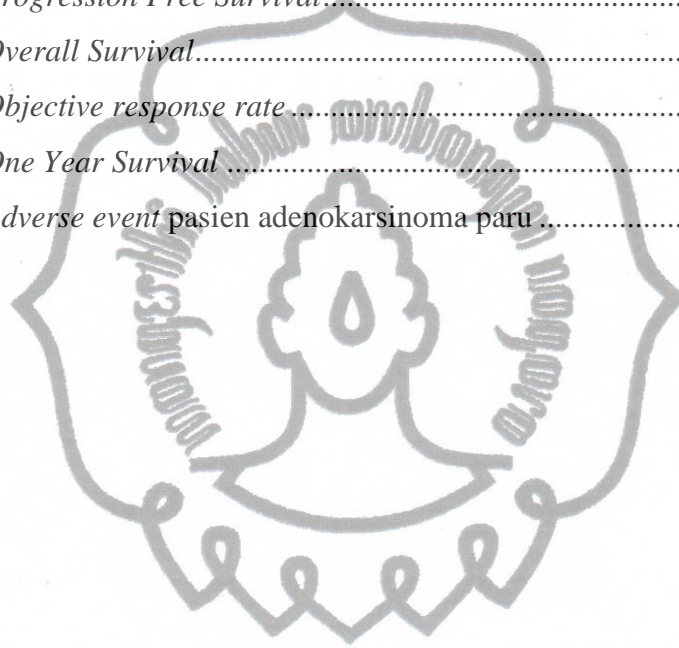
F. DEFINISI OPERASIONAL VARIABEL PENELITIAN.....	37
G. PROSEDUR PENGUMPULAN DATA	40
H. INSTRUMEN DAN TEKNIK PEMERIKSAAN	40
I. ETIKA PENELITIAN	40
J. ANALISIS DATA	40
K. ALUR PENELITIAN	41
BAB IV	42
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	42
A. HASIL PENELITIAN	42
1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian	42
2. <i>Progression free survival</i>	46
3. <i>Overall Survival</i>	47
4. <i>Objective Response Rate</i>	48
5. <i>One Year Survival</i>	49
6. <i>Adverse Events</i>	50
B. PEMBAHASAN	51
1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	52
2. Perbandingan <i>Progression Free Survival</i> pada Pasien Adenokarsinoma Paru dengan Mutasi EGFR Positif yang Mendapat Terapi Gefitinib dan Afatinib	55
3. Perbandingan <i>overall survival</i> pada pasien adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR positif yang mendapat terapi gefitinib dan afatinib.....	56
4. Perbandingan <i>objective response rate</i> pada pasien adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR positif yang mendapat terapi gefitinib dan afatinib	57
5. Perbandingan <i>1 year survival</i> pada pasien adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR positif yang mendapat terapi gefitinib dan afatinib.....	58
6. Perbandingan <i>adverse events</i> pada pasien adenokarsinoma paru dengan mutasi EGFR positif yang mendapat terapi gefitinib dan afatinib.....	58
C. KETERBATASAN PENELITIAN.....	61
BAB V	62

SIMPULAN DAN SARAN	62
A. SIMPULAN	62
B. SARAN	62
DAFTAR PUSTAKA	64
LAMPIRAN	74



DAFTAR TABEL

Tabel 1. CTCAE versi 5.0 <i>Populopustular rash</i>	26
Tabel 2. CTCAE versi 5.0 Diare	29
Tabel 3. Karakteristik dasar subjek penelitian.....	44
Tabel 4. <i>Progression Free Survival</i>	47
Tabel 5. <i>Overall Survival</i>	48
Tabel 6. <i>Objective response rate</i>	49
Tabel 7. <i>One Year Survival</i>	50
Tabel 8. <i>Adverse event</i> pasien adenokarsinoma paru	51



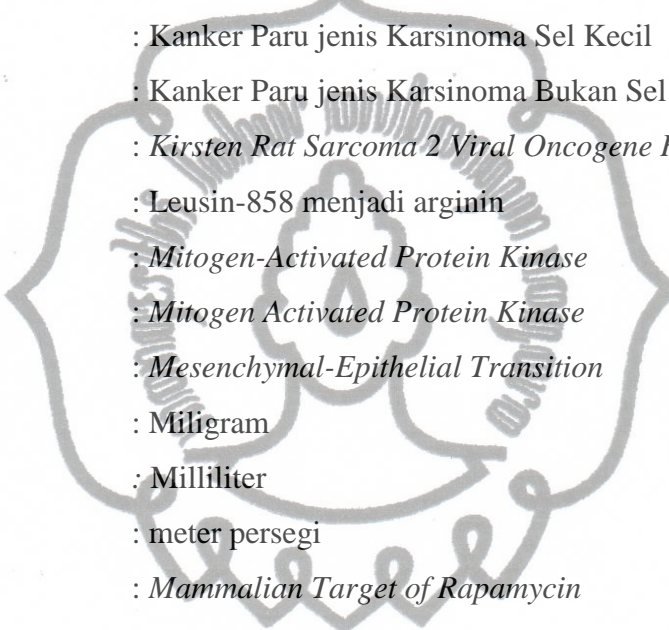
commit to user

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Struktur EGFR	7
Gambar 2.	Jalur pensinyalan EGFR	9
Gambar 3.	Penatalaksanaan KPKBSK dengan mutasi EGFR positif	10
Gambar 4.	Mekanisme kerja <i>tyrosine kinase inhibitor</i>	11
Gambar 5.	Struktur kimia gefitinib	12
Gambar 6.	Mekanisme kerja gefitinib	13
Gambar 7.	Struktur kimia afatinib	15
Gambar 8.	Mekanisme kerja afatinib	16
Gambar 9.	Kurva Kaplan-Meier <i>progression free survival</i>	21
Gambar 10.	Kurva Kaplan-Meier <i>time to treatment failure</i>	22
Gambar 11.	Kurva Kaplan-Meier <i>overall survival</i>	23
Gambar 12.	Manifestasi <i>skin rash</i>	25
Gambar 13.	Tahapan paronikia	27
Gambar 14.	Stomatitis yang disebabkan penggunaan afatinib	27
Gambar 15.	Kerangka teori mekanisme <i>tyrosine kinase inhibitor</i>	32
Gambar 16.	Kerangka konsep	33
Gambar 17.	Alur penelitian	41
Gambar 18.	<i>Progression free survival</i>	46
Gambar 19.	<i>Overall survival</i>	48
Gambar 20.	<i>Objective response rate</i>	49
Gambar 21.	<i>One year survival</i>	50

DAFTAR SINGKATAN

ABL	: <i>Abelson Tyrosine Kinase family</i>
ADR	: <i>Adverse Drug Reaction</i>
AE	: <i>Adverse events</i>
Akt	: <i>Protein Kinase B</i>
ALK	: <i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
AREG	: <i>Amphiregulin</i>
ASCO	: <i>American Society of Clinical Oncology</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
CI	: <i>Confidence Interval</i>
CR	: <i>Complete Response</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
CTCAE	: <i>Common terminology criteria for adverse events</i>
CYP	: <i>Cytochrome P450</i>
Dr	: <i>dokter</i>
ECOG PS	: <i>Eastern Cooperative Oncology Grup Performance Status</i>
EGF	: <i>Epidermal Growth Factor</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
ErbB	: <i>Erythroblastosis onkogen B</i>
ERK	: <i>Extracellular signal- Regulated Kinase</i>
ESMO	: <i>European Society for Medical Oncology</i>
FKUI	: <i>Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia</i>
FMO3	: <i>Flavin Monooxygenase 3</i>
GF	: <i>Growth Factor</i>
GLOBOCAN	: <i>Global Burden of Cancer Study</i>
GRB2	: <i>Growth Factor Receptor Bound Protein 2</i>
HER	: <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor</i>
HER2	: <i>Human Epidermal Growth Factor Receptor-2</i>
HR	: <i>Hazard Ratio</i>



IDR	: Indonesian rupiah
ILD	: <i>Interstitial Lung Disease</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh
IPASS	: Iressa Pan-ASia Study
JAK	: <i>Janus kinase</i>
JNK	: <i>c-Jun N-terminal kinase</i>
KGB	: Kelenjar Getah Bening
KPKSK	: Kanker Paru jenis Karsinoma Sel Kecil
KPKBSK	: Kanker Paru jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil
KRAS	: <i>Kirsten Rat Sarcoma 2 Viral Oncogene Homolog</i>
L858R	: Leusin-858 menjadi arginin
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MEK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MET	: <i>Mesenchymal-Epithelial Transition</i>
Mg	: Miligram
ml	: Milliliter
m ²	: meter persegi
mTOR	: <i>Mammalian Target of Rapamycin</i>
NCCN	: <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OR	: <i>objective response</i>
ORR	: <i>Objective Response Rate</i>
OS	: <i>Overall Survival</i>
PD	: <i>Progressive Disease</i>
PDGFR	: <i>Platelet Derived Growth Factor Receptor</i>
PET	: <i>Positron Emission Tomography</i>
PFS	: <i>Progression Free Survival</i>
PI3K	: <i>Phosphatidylinositide 3-Kinases</i>
PR	: <i>Partial Response</i>
PTEN	: <i>Phosphatase and Tensin Homolog</i>
RAF	: <i>Rapidly Accelerated Fibrosarcoma</i>
RAS	: <i>Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog</i>

RCT	: <i>Randomized Control Trial</i>
RECIST	: <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RSUD	: <i>Rumah Sakit Umum Daerah</i>
RSUP	: <i>Rumah Sakit Umum Pusat</i>
SD	: <i>Stable Disease</i>
SOS	: <i>Son of Sevenless</i>
STAT	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription</i>
TGF- α	: <i>Transforming Growth Factor Alpha</i>
TKI	: <i>Tyrosine Kinase Inhibitor</i>
TTF	: <i>Time to Treatment Failure</i>
TTP	: <i>Time to progression</i>
USD	: <i>United States dollar</i>
VEGFR	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Jadwal Pelaksanaan Penelitian.....	74
Lampiran 2. Form <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> (RECIST).....	75
Lampiran 3. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0</i>	76
Lampiran 4. Kelaikan Etik	79
Lampiran 5. Surat Ijin Pelaksanaan Penelitian	80
Lampiran 6. Tabulasi Data Penelitian.....	81
Lampiran 7. Hasil pengolahan data dengan SPSS.....	84
Lampiran 8. Sub analisis.....	112

