

# PA

*by* Dr Harman

---

**Submission date:** 18-Jul-2020 07:05PM (UTC+0300)

**Submission ID:** 1359031024

**File name:** 2.\_potensi\_pemeriksaan\_PA.doc (177.5K)

**Word count:** 3463

**Character count:** 22502



*Review Artikel*

**Potensi Pemeriksaan PA : EGFR, KRAS, ALK-EML4, MET, mTOR, FGFR-1 ERCC-1, FGFR-1, MMR-1, TUBB-3, pada kanker Paru.**

HARMAN AGUSAPUTRA, LOO HARYANTO

Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya  
email: harman\_74as@yahoo.com

**ABSTRACT**

Lung cancer has been one of problematic diseases in the world with the highest death rate compares to other kinds of cancer which is triggered by highly consumptions of cigarettes, pollutants, tuberculosis comorbid, and HIV according to data found in Indonesia.

In Indonesia, Lung cancer has a lower survival rate compares to many develop countries in a year such as in the United States of America (43%). Meanwhile Indonesia has survival rates between 18-24% in Semarang and Makassar. Several factors which are able to support a patient's lifespan would be a patient's nutrition status, economy, more modern diagnostic, and therapy.

The progress of molecular protein science in fact is developed from tissue cells which is a challenging growth from genetic and anatomy pathology. Nowadays, the anatomy pathology advancement relatively attain the limited targeted therapy examination which are EGFR and PDL-1. Hopefully, it will develop more likely to KRAS, ALK-EML4, MET, mTOR, FGFR-1 ERCC-1, FGFR-1, MMR-1, TUBB-3 by becoming a priority, and therefore, there are needs to prepare a proper algorithm for the effectiveness of a medication.

This scientific research aims to initiate knowledge and anatomy pathology examine identification not only to certain types of tumor, but it goes beyond the targeted therapy and helps to decide on giving the chemotherapy medicine.

Keyword: Lung cancer, therapy, molecular protein

**Abstrak**

Kanker paru merupakan permasalahan dunia juga di Indonesia, dengan angka kematian tertinggi dibanding kanker yang lain, dan data di Indonesia, pola konsumtif rokok yang tinggi, polutan, dan komorbid penyakit tuberculosis, HIV turut berkontribusi.

Kanker paru di Indonesia, mempunyai angka survival yang lebih rendah dalam 1 tahun, dibanding di negara maju spt contoh di ameriksa sebesar 43%, di Indonesia 18-24% (semarang dan makasar). Banyak faktor yang menunjang menjadi lebih

bertahan hidup, diantaranya status gizi, ekonomi, diagnostik yang lebih modern dan terapi tentunya.

Perkembangan ilmu protein molekuler, pada kenyataannya menjadi berkembang dari sel- jaringan, tentunya menjadi tantangan kemajuan baik dari genetik dan PA (patologi anatomi). Pada saat ini perkembangan PA baru masuk dalam pemeriksaan targeted terapi yang terbatas yakni EGFR dan PDL-1, besar harapan dalam perkembangan yang sudah ada seperti KRAS, ALK-EML4, MET, mTOR, FGFR-1 ERCC-1, FGFR-1, MMR-1, TUBB-3, menjadi prioritas pemeriksaan dan mulai dipikirkan algoritme yang sesuai demi efektifitas pengobatan.

Tujuan penulisan karya ilmiah ini adalah: membuka wawasan dan pengenalan pemeriksaan PA, bukan hanya pada tipe tumor, tetapi jauh berkembang baik pada targeted terapi dan membantu menentukan pemberian obat kemoterapi.

Kata Kunci: Kanker Paru, terapi, protein molekuler.

## **Pendahuluan**

Kanker paru merupakan kanker dengan insiden tertinggi didunia, mencapai 11,6% kasus dari total kanker, dan merupakan kanker terbanyak pada pria, sekaligus penyebab kematian tertinggi . Di Indonesia insiden kanker paru tampak serupa, baik kanker terbanyak pada pria dan dengan kematian tertinggi, dan berbeda dalam urutan ke-3 dari total kanker (Freddie,2019),

Adapun penyebab kanker paru dalam perkembangannya 85-90% terkait perokok, juga termasuk perokok pasif (kehua,2012), juga dijumpai seperti polutan udara, Infeksi kronis terkait tuberkulosa, terakit HIV, bahkan infeksi HPV (Stefan,2009; Rosai,2011).

Kanker paru tampaknya menurun di negara maju seperti UK, US, Australia, Findlandia, dan tampak berpengaruh bila dihubungkan dengan pendapat sosial ekonomi yang mapan serta adanya control regulasi dari rokok dan polusi sangat berperan (Freddie,2019). Penurunan kasus baik Insiden dan mortalitas, terjadi di negara Jerman pada tahun 1980-2005, dikarenakan kebijakan pembatasan rokok (Stefan,2009). Di Indonesia tampaknya berbeda, tidak terjadi penurunan, dijelaskan bahwa rokok masih tetap dikonsumsi dan semakin meningkat jumlahnya (Freddie,2019). Prevalensi merokok pada usia 10-18 tahun, rentang 2013-2018, menunjukkan peningkatan 7,2 menjadi 9,1.(Riskesdas 2018). Insiden kanker paru meningkat 5x dalam 10 tahun terakhir dan sebagian besar penderita datang dalam stadium lanjut, (Kemenkes,2017),

Angka survival/ kemampuan bertahan hidup dalam 1 tahun sebesar 43% di amerika (2003-2004), (kehua,2012), sedangkan di UK. 32%, dan di Indonesia seperti penelitian di semarang supartono dan suyanto didapatkan 18,29%, makassar data 2012-2016, sebesar 24%, dijelaskan adanya perbedaan teknologi dalam penanganan dan status gizi yang mempengaruhi angka harapan hidup (andi,2017).

Perkembangan kanker di Amerika dan negara maju terus berkembang dalam 4 dekade terakhir, dengan terjadi peningkatan penggunaan kemoterapi dan penurunan radioterapi (andi 2017, tao 2019), Peningkatan kemoterapi tampak meningkat dari 14,9 % tahun 1973 dan menjadi 38,8% di tahun 2015 . Perkembangan kanker di Indonesia: juga mengalami kemajuan akan tetapi baru taraf menggunakan targeted terapi, baik EGFR (epidermal growth factor reseptor) dan PDL-1 (Kemenkes,2017).

Dalam perkembangannya ilmu biomolekuler telah mengalami peningkatan yang pesat, selain daripada EGFR, PDL-1, telah berkembang baik protein lain seperti ALK-4, mTOR, KRAS, ERCC-1, FGFR-1, MMR-1, TUBB-3, yang memberikan batasan dalam pemilihan regimen baik kemoterapi atau *targeted therapy*, dan dapat dilakukan deteksi melalui pemeriksaan PA (patologi anatomi) sebagai pemeriksaan penentuan tipe tumor, dengan deteksi pemeriksaan IHC(*imunohisto chemistry*).

#### **Aspek pemeriksaan PA berdasar tipe tumor/jenis.**

Penentuan diagnosis kanker dibedakan KBSK (karsinoma bukan sel kecil) dan KSK (karsinoma sel kecil). dan dibagi lagi dari KBSK menjadi beberapa kelas, yakni karsinoma tipe skuamous, tipe kelenjar/adeno, dan tipe varian kecil lainnya (Juan,2011). Pendekatan pembagian KBSK dan KSK atas dasar sifat biologi, terapi dan prognosis yang berbeda dimana KSK merupakan tumor endokrin dan mempunyai prognosis buruk, dan terapi lebih mengarah pemberian kemoterapi daripada modalitas yang lain, untungnya kasus ini mempunyai dengan populasi yang kecil (Travis,2012).

Dalam perkembangannya penentuan tipe tumor tersebut, terkadang membutuhkan pemeriksaan tambahan melalui pengecatan protein molekuler yakni TTF-1 (thyroid traskripsi), CK-7( Citokeratin-7), marker neurofilamen, desmoglenin, p63 (Protein 63) dan beberapa marker lainnya. Dalam perkembangannya protein molekuler mengalami banyak kemajuan, terutama, pada kanker paru, dan memungkinkan terjadi

perubahan yang harus diatur dikemudian hari, untuk protokol *targeted therapy* dan kemoterapi.

#### **Aspek perkembangan protein molekuler dalam karsinogenesis.**

Dalam perkembangannya karsinogenesis pada KSK terdapat mutasi TP-53 (tumor protein-53), pRB (protein retinoblastoma), amplifikasi gen MYC, sedangkan KBSK seperti jenis adeno karsinoma, lebih banyak ditemukan mutasi EGFR (*epidermal growth factor receptor*) , gen KRAS (Kristen Rat Sarcoma), translokasi gen ALK (anaplastic lymphoma kinase) dan jenis squamous karsinoma terdapat mutasi TP53, dan amplifikasi FGFR-1 (*fibroblast growth factor receptor-1*) (Travis,2015). Aktivitas telomerase 80-85% pada jenis KBSK, sedangkan 100% pada KSK. (Hassan,2015). Protein mutasi EGFR, KRAS, ALK-4, FGFR-1 ternyata dalam riset menjadi penting oleh karena ditemukan obat dalam menekan proses ini dan oleh karena kerja spesifik dalam hambat protein, dinamakan sebagai *targeted terapi*. Pada saat ini *targeted therapy* diberikan untuk stadium IV atau dikenal bila kemoterapi gagal memberikan respon. sedangkan kemoterapi dapat dilakukan baik pada stadium I dengan kondisi khusus sampai stadium-IV. Di Indonesia yang dikenal dan menjadi protokol pemberian terapi baru pada tahap EGFR- tirosin kinase inhibitor (EGFR-TKI), dan keterlibatan pemeriksaan PA (kemenkes,2017).

Sebenarnya menjadi menarik, selain masalah tipe tumor, PA sudah berjalan ikut andil dalam pemberian *targeted terapi* yang berkembang, dan disisi lain perkembangan protein pada pemberian kemoterapi juga ada pemeriksaan protein, sehingga pemeriksaan PA juga terlibat.

#### **Aspek etiologi dan keterlibatan gen KRAS dan EGFR.**

Paparan asap rokok, akan masuk kedalam jalan nafas utama termasuk Bronkus utama, karina (Stefan,2009), dan diteruskan ke bagian distal/ terminal respirasi unit, dan menyebabkan mutasi gen KRAS pada area paparan, sedangkan pada kasus tidak merokok, banyak terjadi pada terminal respirasi unit, dan ditemukan mutasi pada EGFR, pada kebanyakan kasus (Travis,2015).



### **Potensi gen EGFR, KRAS, ALK-EML4, mTOR, FGFR-1 terkait targeted terapi.**

EGFR: merupakan protein gen famili ErbB protein dengan permukaannya mengandung (reseptor tirosine kinase), berperan dalam 3 jalur yakni 2 *pro survival*, dengan mengaktifkan jalur PIK3/AKT, mTOR, dan jalur JAK-STAT, dan 1 jalur proliferasi dengan RAS-RAF-MEK-ERK.

Mutasi EGFR / EGFR positif pada tipe adeno karsinoma mencapai 50-80 % kasus, dan untuk populasi ras asia 35% sedangkan pada amerika hanya 10 % (Kehua,2012). Dan adenocarcinoma yang bukan mucinous, dan dikenal sbg lepidic, atau konfigurasi papiler dan pada tipe lepidic mempunyai prognosis yang baik bila ditemukan stadium 1 (Travis,2015). Dalam perkembangannya dilaporkan terjadi mutasi lagi pada exon 20, T970M dan dikembangkan obat generasi ke-2 dan generasi ke-3, dilaporkan mutasi dapat terjadi dalam 1 tahun Obat generasi 2 dan ke-3 masih dalam proses dan belum banyak dilaporkan (Kehua,2012).

KRAS: merupakan protein oncogene Homolog Harvey dan Kristen sarcoma mouse virus, yang berkerja *downstream* dari tirosine kinase, dengan melepas ikatan GTP, akan memberikan signal *downstream* ke RAF-RAS-MEK/ERK (MAPK jalur) (Vincent,2012). KRAS dapat diaktifkan melalui EGFR dan melalui jalur proliferasi, yang telah dijelaskan diatas. , Pada kenyataannya KRAS dapat mengalami mutasi, yang ditemukan pada tipe adenocarcinoma, jarang pada tipe skuamous dan KSK(Juan,2011), dan ditemukan banyak pada kasus perokok dan dengan morfologi sel dengan pola susunan solid atau extraseluler mucin (Travis, 2015). Dengan keberadaan mutasi KRAS dibanyak negara sudah menghapus obat EGFR dalam prosedur pengobatan (Kehua, 2012). Mutasi pada KRAS, selain EGFR, juga dapat menyingkirkan pemeriksaan ALK sehingga dapat menjadi efisien dalam pemeriksaan (Vincent,2019).

.MET (mesenchyme epithelial transfer gen), merupakan paracrine ligand, dan hepatosit growth factor, yang diproduksi dari stroma sel. MET juga serupa dengan EGFR , bekerja pada down stream berhubungan dengan RAF-RAS-MEK/ERK. Banyak dijumpai pada kasus terutama metastasis keganasan, dijelaskan kemampuan invasi ke dalam stroma dan angiogenesis (Vincent,2012). Bila terjadi mutasi pada KRAS, kemungkinan pada jalur MET, dengan obat golongan MET inhibitor menjadi tidak berfungsi (Dominic,2015).

ALK: merupakan protein gen, family dari insulin reseptor family dari chromosome-2, dan mengkode transmembran reseptor tirosin kinase dan telah ditemukan obat untuk memblokir reseptor gen ini. Pada keganasan terdapat pola fusi antara ALK gen dan N-Terminal EML4 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4 gene) , dan disebut selanjutnya sebagai ALK-EML4 (Kehua,2012). ALK-EML-4 fusi didapatkan pada tipe adenocarcinoma pada kasus tersebut berhubungan dengan susunan cribiform, dan juga gambaran signet ring sel (Travis,2015). Resistensi ALK-EML4 inhibitor ditemukan pada 2 mutasi C1156Y dan L1196M.

mTOR: merupakan protein gen family dari mammalian of rapamycin, bekerja pada serin threonin kinase yang merupakan lanjutan dari aktivasi EGFR dari jalur PI3K/AKT yang mempunyai fungsi survival. Hambatan pada reseptor mTOR masih dalam uji klinis fase I/II untuk pemberian monoterapi maupun kombinasi. mTOR banyak ditemui pada tumor dengan morfologi solid (Kehua,2012). Pemeriksaan protein mTOR, sangat menarik dan mengarah ke tumor solid, diantaranya tipe squamous.

FGFR-1: merupakan golongan *fibroblast growth factor* yang merupakan non tirosin kinase reseptor. Ditemukan kurang lebih 20% kasus tipe skuamous Ca. penemuan obat FGFR1 inhibitor masih dalam uji menggunakan sel line dan menjadi harapan untuk tipe skuamous (Kehua,2012).

### **Pembahasan gen mutasi EGFR, mutasi KRAS, ALK-EML4, MET. mTOR, FGFR-1, dihubungkan pemeriksaan PA.**

Dengan adanya perkembangan protein molekuler gen diatas, dan ditemukan obat sebagai targeted terapi/ spesifik terapi, maka sangat diperlukan deteksi keberadaan protein, tentunya modalitas lewat genetik PCR, bahkan turunannya berupa pemeriksaan yang lebih sederhana, melalui pengecatan antibody terhadap protein tersebut. Kepentingannya adalah membantu penentuan obat seperti halnya yang sudah ada, pada terapi Kanker payudara.

Tabel: 1. Protein dan ketersediannya pemeriksaan yang ada.

Mutasi EGFR	FISH, IHC
Fusi gen ALK-EML4	FISH, IHC
Mutasi KRAS	IHC
MET	FISH, IHC
mTOR	WB, FISH, IHC
FGFR-1	FISH, IHC

Tentunya untuk kasus yang mengalami mutasi ulang, adalah tantangan, untuk diciptakan deteksi protein. Pada dasarnya pemeriksaan terbaik adalah rt-PCR (*real time polymerase chain reaction*), akan tetapi biaya yang tidak murah, bisa dilakukan pemeriksaan turunan yaitu pengecatan FISH (*florescence insitu hibridasi*) dan IHC.

Tabel: 2 protein dan berhubungan dengan gambaran morfologi tersering

Protein molekuler	Tipe tumor
Mutasi EGFR	Adenocarcinoma
fusi ALK-EML4	Adenocarcinoma, cribiform, signet ring sel.
Mutasi KRAS	Adenocarcinoma, solid, mucin
MET	Metastasis,
Mutasi mTOR	Squamous, solid.
FGFR-1	Squamous.

Tabel ini bisa menjadi bahan kajian, minimal untuk mengingatkan, dengan morfologi tipe tumor tertentu, dan keterlibatan protein. Besar harapan, potensi dilakukan deteksi lanjutan, untuk mengetahui keterlibatan protein spesifik baik yang mengalami mutasi, atau terdeteksi, sehingga penentuan obat lebih efisien dan tepat sasaran. Mengenai kajian ini masih membutuhkan penelitian tentunya.



### Peranan PA dalam penentuan regimen kemoterapi.

Kemoterapi tentunya digunakan di semua lini stadium, disesuaikan dengan kondisi klinis dan algoritme yang sudah ada, pada dasarnya diberikan regimen pilihan untuk lini pertama.

Table: 3 pemberian regimen obat kemo berdasar tipe morfologi (kemenkes, 2017)

Karsinoma Bukan sel kecil	Karsinoma sel kecil
Sisplatin / karboplastin + etoposid	Etoposid
Sisplatin/ karboplastin +gemtisibin	Sispatin / karboplastin + etoposid.
Sisplatin/ karboplastin +paklitaksel	Sisplatin / karboplastin + irinotekan.
Sisplatin/ karboplastin + vinoralbin	

### Potensi pemeriksaan protein ERCC1- terhadap platinum

Platinum: merupakan obat sitotoksik, dari bahan metalik platina, yang mempunyai titik tangkap dengan mengikat dengan basa purin DNA atau disebut crosslink, melalui beberapa ligandnya, ikatan ini akan mengganggu DNA repair dan selanjutnya menyebabkan apoptosis (Shaloam,2014).

ERCC1: Excision Repair cross-complementatio group 1: merupakan protein yang termasuk salah satu dalam nucleotide excision repair (NER) dari DNA repair. Platinum telah dijelaskan membuat crosslink pada DNA, dengan efek selanjutnya terjadi kematian sel secara apoptosis. Dalam penelitian selanjutnya ternyata ditemukan resistensi terhadap regimen platinum ini ternyata diantaranya ditemukan protein ERCC1 . ERCC1 ini dalam perkembangannya akan melepaskan ikatan platinum secara bertahap. ERCC1 ini mengubah keseimbangan antara kerusakan DNA dan perbaikan DNA, keseimbangan yang terjadi akan menentukan kemampuan sel untuk bertahan/survival atau kematian sel (Martin,2013). ERCC1 banyak ditemukan pada populasi keganasan dengan morfologi tipe squamous daripada tipe adenocarcinoma. (Ken,2006; Martin,2013; Siow,2017). Agak berbeda pada penelitian Zou dkk. yang lebih tinggi pada tipe adenocarcinoma. (Zou,2012)

Ken dkk menjelaskan kasus ERCC negatif mempunyai ketahanan hidup dengan diberi obat kemo cisplatin daripada ERCC positif dan berlaku sebaliknya dan olseen tidak membedakan antar morfologi tipe. Obat kemo-cisplastin sebaiknya diberikan pada

penderita dengan ERCC negatif. (Ken,2006). Sedangkan penelitian Siaw dkk. Pemberian obat kemo tidak berbeda antara pada pemeriksaan protein dengan ERCC positif dan negatif, akan tetapi disebutkan efek platinum lebih superior daripada non platinum pada tumor tipe skuamous. (Siow,2017). Pemeriksaan ERCC-1 sudah tersedia dalam IHC, walaupun sebelumnya menggunakan RT-PCR. (Zhong,2007),

#### **Potensi pemeriksaan protein RRM1 terhadap regimen Gemcitabine.**

Gemcitabine: merupakan obat kemoterapi yang penghambatan sintesis DNA, melalui mekanisme fosforilasi pada deoxycytidine kinase dan dalam bentuk triphospat akan menghambat ribonucleotide reductase dan sintesis DNA. Resistensi terhadap gemcitabine terdapat pada penderita dengan ekspresi gen RRM-1 yang rendah (Almira,2018)

RRM-1: Ribonucleotide reductase M1, merupakan enzim yang memproduksi deoxynucleoside yang berperan dalam sintesis DNA dan perbaikan DNA (Plunkett,1995). RRM-1 ini secara morfologi banyak ditemukan dalam tumor invasi dan metastasis. Resistensi terhadap Penderita dengan RRM-1 positif, mempunyai overall survival 120 bulan dibanding 60,5 bulan daripada yang RRM-1 negatif. RRM-1 juga menentukan nucleoside analog gemcitabine (Zhong,2007). RRM-1 negatif dan diberikan terapi gemcitabine mempunyai hasil klinik yang lebih baik dengan umur yang lebih bertahan dengan rerata 3.94 bulan dan lebih punya waktu progress 2,64 bulan dibanding RRM-1 positif (Gong, 2012). RRM-1 tidak ada hubungan signifikan dengan tipe morfologi tumor. Pemeriksaan RRM-1 sudah bisa digunakan melalui IHC. Kurang lebih 30% kasus, protein ERCC positif diikuti protein MMR-1 (Zhong, 2007). Pemeriksaan RRM-1 masih mendapat tempat untuk berbagai jenis tumor paru, dan tentunya diharapkan mempunyai MMR1 negatif.

#### **Potensi pemeriksaan protein TUBB3- taxol regimen khususnya placitaxel.**

Placitaxel: merupakan obat golongan taxol, termasuk dalam microtubule targeting agent, dimana mengganggu kerja microtubule, dan mencegah spindle mitosis, sehingga proses proliferasi tidak berjalan (Mihoko,2017).

TUBB3: tubulin beta 3 class III, merupakan bagian dari neuron spesifik protein, dengan dimer dengan microtubuli polimer (Zhi-liang,2014). TUBB3 ini dapat diinduksi

pada kondisi hypoxia dan dapat merubah metilasi DNA melalui mekanisme epigenetik dan merubah microtubule melalui serangkaian post translasi (Guenaelle,2012). Morfologi TUBB 3 ini banyak ditemukan pada kasus bukan karsinoma squamous/adenocarcinoma, (Guenaelle,2012; Zhi-liang,2014) TUBB 3 negatif mempunyai nilai harapan hidup lebih tinggi daripada yang positif. Pada penelitiannya tidak berhubungan dengan status EGFR (Guenaelle,2012),

Hubungan TUBB 3 dengan golongan taxol, masih kontroversi, dari penelitian mihoko, menggunakan sel line dan guanella menggunakan data pasien dalam terapi diantaranya placitaxel dan gemcitabine tidak jelas. Ditemukan TUBB 3 positif, bersamaan dengan KRAS mutasi, sebesar 40% kasus, dan ini terjadi pada kasus kemoresisten, hubungan antar ke-2nya belum jelas (Guenaelle,2012). Pemeriksaan IHC sudah tersedia dan dapat dipakai, yang sebelumnya dapat menggunakan PCR. Pemeriksaan ini TUBB3 masih dapat dipakai untuk morfologi squamous dan bukan squamous dan penting dipikirkan terapi golongan taxane, yang membutuhkan kajian lebih dalam.

Potensi pemeriksaan PA dalam regimen kemoterapi

Tabel : 4. Regimen kemoterap, kasus terbanyak tipe tumor, dan protein molekuler

Protein molekuler	Tipe tumor yang tersering ditemukan,	Tipe obat	deteksi
ERCC-1	Tipe squamous	Platinum (Cisplatin)	IHC
RRM-1	Semua tipe.	Gemcitabine	IHC
TUBB-3	Kontroversi	Taxol (placitaxel)	IHC

Potensi pemeriksaan PA –IHC dapat dilakukan untuk, obat tertentu, seperti pada tabel, perlu diketahui untuk tipe tumor, adalah kasus terbanyak yang terdeteksi, bukan suatu hal yang pasti dan membutuhkan kajian lebih lanjut.

### Kesimpulan:

Potensi pemeriksaan protein molekuler, sangat diperlukan, bukan hanya keberhasilan menentukan tipe tumor dari pemeriksaan HE, akan tetapi membantu penentuan / arah terapi seperti yang sudah berkembang baik targeted terapi maupun

kemoterapi. Selain EGFR dan PDL-1 yang sudah ada di protokol yang sudah ada saat ini, memungkinkan banyak protokol tambahan diantara Mutasi EGFR, fusi ALK-EML4, Mutasi KRAS, MET, Mutasi MTOR, FGF-1, ERCC-1, RRM-1, TUBB-3. Pertimbangan yang lebih sederhana berdasar morfologi dimungkinkan menjadi jalan awal untuk pemeriksaan protein diatas. Dengan harapan biaya yang dikeluarkan kedepan menjadi tepat sasara baik biaya pengecatan dan tepat regimen pemberian.

## Daftar Pustaka

- Andi Zulkifli, Itma Annah, Stang, 2017, PROGNOSTIC FACTOR FOR SURVIVAL OF LUNG CANCER PATIENT IN DR.WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL MAKASSAR, <http://repository.unhas.ac.id/handle/123456789/24827>
- Almira tsania Gita, 2018. Farmakogenomik Non-small cell lung cancer' Farmaka suplemen vol 16 no2: 457-462.
- Dominic Leisera,MichaelaMedová, Kei Mikamia, Lluís Nisaa Deborah Strokab, Andree Blaukatc Friedhelm Bladt, Daniel M.Aebersolda, YitzhakZimmera. KRAS and HRAS mutations confer resistance to MET targeting in preclinical models of MET-expressing tumor cells, Molecular Oncology, vol 9, Issue 7, August 2015, 1434-1446.
- Freddie Bray, Jacques Ferla, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, Ahmedin Jemal. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. : A Cancer Journal for Clinicians 2019: Volume 68, Issue 6
- <sup>11</sup> Gong W, Zhang X, Wu J, Chen L, Li L, Sun J, Lv Y, Wei X, Du Y, Jin H. Dong 2012. RRM1 expression and clinical outcome of gemcitabine-containing chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis J. Lung Cancer. Mar;75(3):374-80.
- Guenaelle Levallet, Emmanuel Bergot, Martine Antoine, Christian Creveuil, Adriana O.Santos, Michelle Beau-Faller, Florence de Fraipont, Elisabeth Brambilla,Jerome Levallet, Franck Morin, Virginie Westeel, Marie Wislez, Elisabeth Quoix, Didier Debieuvre<sup>16</sup>, Fatemeh Dubois, Isabelle Rouquette, Jean-LouisPujol, DenisMoro-Sibilot ,JacquesCamonis, GerardZalcman, onbehalfoftheIntergroupe Francophone de Cancerologie Thoracique (IFCT) 2012. High TUBB3 Expression, an Independent Prognostic Marker in Patients with Early Non-Small Cell Lung Cancer Treated by Preoperative Chemotherapy, Is Regulated by K-Ras Signaling Pathway Mol Cancer Ther: 11(5) 1203-1213Hassan Lemjabbar-Alaoui, Omer Hassan, Yi-Wei Yang and Petra Buchanan 2015. Lung cancer: biology and treatment options. Biochim Biophys Acta. 1856(2):189-210.
- <sup>6</sup> Kehua Wu, Larry House, WANqing Liu and William C.S.Cho 2012. Personalized Targeted Therapy for Lung Cancer. Int.J.Mol.Sci. 12(9):11471-11496.
- KEMENKES RI (2017). PEDOMAN NASIONAL PELAYANAN KEDOKTERAN KANKER PARU. Jakarta: kementrian kesehatan RI. <http://kanker.kemkes.go.id/guidelines/PNPKParu.pdf>



- 8 Ken A. Olausse, Ariane Dunant, Pierre Fouret, Elisabeth Brambilla, Fabrice André, Vincent Haddad, M.S., Estelle Taranchon, M.S., Martin Filipits, Robert Pirker, Helmut H. Popper, Rolf Stahel, Laure Sabatier, Jean-Pierre Pignon, Thomas Tursz, Thierry Le Chevalier and Jean-Charles Soria.et al., for the IALT Bio Investigators 2006. DNA Repair by ERCC1 in Non–Small-Cell Lung Cancer and Cisplatin-Based Adjuvant Chemotherapy N Engl J Med; 355:983-991.
- 4 Martin K.H. Maus, Philip C.Mack, Stephanie H.Astrow, Craig L.Stephens, Gary D.Zeger, Peter P.Grimminger, Jack H. Hsiang, Eric Huang, Tianghong Li, Primo N.Lara, Kathleen D.Danenberq dan David R. Gandara 2013. Histologi-Related Associtaions of ERCC1, RRM1 and TS Biomarkers in Patients with Non-Small-Cell-Lung-Cancer implications for therapy. J.of thoracic onvology:8(5) 582-586.
- Mihoko A. Tame, Anna G. Manjón, Daria Belokhvostova, Jonne A. Raaijmakers1 and René H. Medema 2016. TUBB3 overexpression has a negligible effect on the sensitivity to taxol in cultured cell lines. Oncotarget, 2017, Vol. 8, (No. 42) 71536-71547.
- 3 Plunkett W, Huang P, Xu YZ, Heinemann V, Grunewald R and Gandhi V 1995. Gemcitabine: metabolism, mechanisms of action, and self-potentialion.. Semin Oncol. 1995 Aug;22(4 Suppl 11):3-10.
- 5 osai Juan. 2011. Surgical Pathology ed 10: Elsevier, USA. 366-378
- Shaloam Dasari and Paul Bernard Tchounwou 2014. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action. Eur J Pharmacol. 2014 October 5; 0: 364–378.
- 4 Siow ming lee, Mary Faizon, Fiona Blackhall, James Spicer, Marianne Nicholson, Abhro Chaudhuri 2017. Randomized Prospective Biomarker Trial of ERCC1 for Comparing Platinum and Nonplatinum Therapy in Advanced Non-small Cell Lung Cancer: ERCC1 Trial (ET)', J. of Clinical Oncology; 35:4:402-411.
- Stefan Hammerschmidt, Hubert Wirt 2009. Lung cancer: Current Diagnosis and treatment. Deutsches Ärzteblatt International I Dtsch Arztebl Int 2009; 106(49): 809–<sup>10</sup>
- Vincent MD, M.S. Kuruvilla, N.B. Leighl, and S. Kamel–Reid 2012. Biomarkers that currently affect clinical practice: EGFR, ALK, MET, KRAS. Current oncology 19:833-844.
- 7 William D.Travis, Elisabeth Brambilla, Allen P.Burke, Alexander Marx, Andrewa G.Nicholson 2015. WHO classification of tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart ed4: IARC, Lyon, 18-26.
- Zhi-Liang Huang, Xun Cao, Ruo-Zhen Luo, You-Fang Chen, Lin-Chun Zhu, and Zhesheng Wen 2014. Analysis of ERCC1, BRCA1, RRM1 and TUBB3 as predictors of prognosis ini patients with non-small cell lung cancer who received cisplatin based adjuvant chemotherapy: A prospective study. Oncology Letters 11: 299-305.
- 9 Zhong Zheng, Tingan Chen, Xuen Li, Eric HAura, and Gerold Bepler, et.al. 2007. DNA synthesis and Repair Genes RRM1 and ERCC1 in Lung Cancer' N. Engl. J. Med.; 356:800-808.
- 2 Zou ZQ, Du YY, Sui G, Xu SN. Expression of TS, RRM1, ERCC1, TUBB3 and STMN1 2015. Genes in Tissues of Non-small Cell Lung Cancer and its Significance in



Guiding Postoperative Adjuvant Chemotherapy' Asian Pac J Cancer Prev.  
2015;16(8):3189-94.

## ORIGINALITY REPORT

8%

SIMILARITY INDEX

7%

INTERNET SOURCES

3%

PUBLICATIONS

5%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1

[journal-medical.hangtuah.ac.id](http://journal-medical.hangtuah.ac.id)

Internet Source

2%

2

[www.cancerindex.org](http://www.cancerindex.org)

Internet Source

1%

3

[www.karger.com](http://www.karger.com)

Internet Source

1%

4

[www.nejm.org](http://www.nejm.org)

Internet Source

1%

5

Submitted to City University of Hong Kong

Student Paper

1%

6

Submitted to National Tsing Hua University

Student Paper

1%

7

[www.dovemed.com](http://www.dovemed.com)

Internet Source

1%

8

Submitted to Nottingham Trent University

Student Paper

1%

9

[jco.ascopubs.org](http://jco.ascopubs.org)

Internet Source

1%

10

Amir Roointan, Tanveer Ahmad Mir, Shadil Ibrahim Wani, Mati-ur-Rehman et al. "Early detection of lung cancer biomarkers through biosensor technology: a review", Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2018

Publication

1%

11

[www.nature.com](http://www.nature.com)

Internet Source

1%

Exclude quotes On

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography On

FINAL GRADE

/0

GENERAL COMMENTS

Instructor

PAGE 1

PAGE 2

PAGE 3

PAGE 4

PAGE 5

PAGE 6

PAGE 7

PAGE 8

PAGE 9

PAGE 10

PAGE 11

PAGE 12

PAGE 13