

**HUBUNGAN NILAI *TRANSFORMING GROWTH FACTOR-β*, NEUTROFIL
DAN ALBUMIN SERUM TERHADAP HASIL EVALUASI RECIST 1.1
PASIEN ADENOKARSINOMA PARU YANG MENDAPATKAN
KEMOTERAPI LINI I BERBASIS PLATINUM
DI RSUD Dr. H. ABDUL MOELOEK
TAHUN 2024-2025**

TESIS

Oleh

**TITO TRI SAPUTRA
NPM. 2128031010**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PULMONOLOGI DAN ILMU KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

**HUBUNGAN NILAI *TRANSFORMING GROWTH FACTOR*- β , NEUTROFIL
DAN ALBUMIN SERUM TERHADAP HASIL EVALUASI RECIST 1.1
PASIEEN ADENOKARSINOMA PARU YANG MENDAPATKAN
KEMOTERAPI LINI I BERBASIS PLATINUM
DI RSUD Dr. H. ABDUL MOELOEK
TAHUN 2024-2025**

Oleh:

**TITO TRI SAPUTRA
NPM. 2128031010**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar
SPESIALIS PARU DAN PERNAPASAN

Pada

Jurusan Program Pendidikan Dokter Spesialis
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran Universitas Lampung



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PULMONOLOGI DAN ILMU KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2025**

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β (TGF- β), NEUTROPHIL AND SERUM ALBUMIN VALUES AND RECIST 1.1 IN LUNG ADENOCARCINOMA PATIENTS RECEIVING FIRST LINE CHEMOTHERAPY WITH PLATINUM BASED AT DR. H. ABDUL MOELOEK REGIONAL HOSPITAL IN 2024-2025

By

TITO TRI SAPUTRA

Background: The leading cause of global cancer mortality and the number one cause of male mortality in Indonesia is lung cancer. Histopathologically, it is dominated by non-small cell lung cancer (NSCLC), especially adenocarcinoma, which accounts for approximately 80% of cases. In Lampung Province in 2023 there were 71 patients diagnosed with NSCLC at Abdul Moeloek General Hospital and 33 patients diagnosed with lung adenocarcinoma, and in 2024 there were 106 patients diagnosed with NSCLC and 63 patients diagnosed with lung adenocarcinoma. The tumor microenvironment regulates neutrophil proliferation through TGF- β and immunosuppressive cytokines, one of the main modulators of neutrophil polarization. Neutrophils have plasticity or adaptability properties that provide the ability for neutrophils to adjust to various cancer microenvironments and provide various effects on cancer cells. Albumin is a sensitive marker for assessing nutritional status. In chronic inflammation in the body of cancer patients, the body systemically releases growth factors and pro-inflammatory cytokines. **Objective:** To determine the relationship between transforming growth factor (TGF- β), Neutrophil and Albumin values and RECIST 1.1 in lung adenocarcinoma patients receiving chemotherapy. **Method:** Observational analytical with Observational Cross Sectional design, namely measuring the value of transforming growth factor- β (TGF- β) neutrophils and serum albumin levels before starting chemotherapy and assessing RECIST 1.1 evaluation after chemotherapy. Analysis using T-Test for paired data. **Results:** Respondents in this study were 35 people with the type of cancer, namely adenocarcinoma. The results showed that the predictors (TGF- β , Neutrophils, and Albumin) were statistically significant in predicting outcomes. With statistical results of TGF- β significance (Sig. = 0.019 *) p-value <0.05, Neutrophil significance (sig. = -0.011) p-value <0.05 and Albumin significance (Sig. = 0.024 *) p-value <0.05. **Conclusion:** TGF- β , Neutrophils and Albumin are statistically significant as predictors.

Keywords: Albumin; Neutrophils; TGF- β ; Adenocarcinoma

ABSTRAK

HUBUNGAN NILAI *TRANSFORMING GROWTH FACTOR-B* (TGF- β), NEUTROFIL DAN ALBUMIN SERUM TERHADAP HASIL EVALUASI RECIST 1.1 PASIEN ADENOKARSINOMA PARU YANG MENDAPATKAN KEMOTERAPI LINI I BERBASIS PLATINUM DI RSUD DR. H. ABDUL MOELOEK TAHUN 2024-2025

Oleh

TITO TRI SAPUTRA

Latar Belakang: Mayoritas penyebab utama mortalitas kanker global dan nomor satu pria di Indonesia adalah kanker paru. Secara histopatologis didominasi oleh kanker paru bukan sel kecil (KPBSK) khususnya adenokarsinoma yang mencakup sekitar 80% kasus. Di Provinsi Lampung pada tahun 2023 terdapat 71 pasien terdiagnosis dengan KPBSK di RSUDAM Abdul Moeloek dan 33 pasien terdiagnosis dengan adenokarsinoma paru, dan pada tahun 2024 terdapat 106 pasien terdiagnosis dengan KPBSK dan 63 pasien terdiagnosis dengan adenokarsinoma paru. Lingkungan mikro tumor mengatur proliferasi neutrofil dengan perantara TGF- β dan sitokin immunosupresif salah satu modulator utama polarisasi neutrofil. Neutrofil memiliki sifat plastisitas atau sifat beradaptasi sehingga memberikan kemampuan untuk neutrofil untuk menyesuaikan pada beragam lingkungan mikro kanker dan memberikan berbagai efek pada sel kanker. Albumin merupakan marker yang sensitif untuk menilai status gizi, pada inflamasi kronik pada tubuh penderita kanker, secara sistemik tubuh melepaskan growth factor dan sitokin pro-inflamasi.

Tujuan: Untuk mengetahui hubungan nilai transforming growth factor (TGF- β), Neutrofil dan Albumin terhadap RECIST 1.1 pasien Adenokarsinoma paru yang mendapatkan kemoterapi. **Metode:** Analitik observasional dengan rancangan *Observational Cross Sectional*, yaitu melakukan pengukuran nilai *transforming growth factor- β* (TGF- β) neutrofil dan nilai albumin serum sebelum memulai kemoterapi dan menilai evaluasi RECIST 1.1 setelah kemoterapi. Analisis menggunakan T-Test untuk data berpasangan. **Hasil:** Responden pada penelitian ini sebanyak 35 orang dengan jenis kanker yaitu adenokarsinoma. Hasil menunjukkan bahwa prediktor (TGF- β , Neutrofil, dan Albumin) signifikan secara statistik dalam memprediksi outcome. Dengan hasil statistik signifikansi TGF- β (Sig. = 0.019*) p -value < 0.05 dan signifikansi Neutrofil (sig. = -0.011) p -value < 0.05 dan Albumin (Sig. = 0.024*) p -value < 0.05, signifikansi **Kesimpulan:** TGF- β , Neutrofil dan Albumin adalah prediktor yang signifikan secara statistik.

Kata kunci: Albumin; Neutrofil; TGF- β ; Adenokarsinoma

Judul Tesis

: **HUBUNGAN NILAI *TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β* (TGF- β), NEUTROFIL DAN ALBUMIN SERUM TERHADAP HASIL EVALUASI RECIST 1.1 PASIEN ADENOKARSINOMA PARU YANG MENDAPATKAN KEMOTERAPI LINI I BERBASIS PLATINUM DI RSUD Dr. H. ABDUL MOELOEK TAHUN 2024-2025**

Nama Mahasiswa

: **Tito Tri Saputra**

No. Pokok Mahasiswa : 2128031010

Program Studi

: Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis
Pulmonologi Dan Ilmu Kedokteran Respirasi

Fakultas

: Kedokteran

MENYETUJUI

Komisi Pembimbing

Pembimbing 1

Pembimbing 2

dr. Andreas Infianto, MM., Sp.P(K)., FISR., CHAE
NIP 197211072005011006

dr. Hj. Sukarti, M.Kes., Sp.P(K)Onk., FAPSR
NIP 197512222003122004

Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Dr. dr. Retno Ariza S. Soemarwoto, Sp.P(K)., FCCP., FISR
NIP. 19670324 201503 2 001

MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : **dr. Andreas Infianto, MM., Sp.P(K)., FISR., CHAE**

Sekretaris : **dr. Hj. Sukarti, M.Kes., Sp.P(K)Onk., FAPSR**

Anggota : **Dr. dr. Retno Ariza S, Sp.P(K)., FCCP., FISR**

Anggota : **dr. Fransiska TY Sinaga, M.Kes., Sp.P(K)., FISR**

Anggota : **dr. Achmad Gozali, Sp.P(K), FISR**

Anggota : **dr. Adhari Ajipurnomo, Sp.P(K)**

Anggota : **dr. Pusparini Kusumajati, Sp.P(K)**

2. Dekan Fakultas Kedokteran

Dr. dr. Ew Kurniawaty, S.Ked., M.Sc
NIP. 19760120 200312 2 001

3. Direktur Pascasarjana Universitas Lampung

Prof. Dr. Ir. Murhadi, M.Si
NIP. 19640326 198902 1 001

Tanggal Lulus Ujian : **13 September 2025**

SURAT PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Tito Tri Saputra
NPM : 2128031010
Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Ilmu
Kedokteran Respirasi
Fakultas : Kedokteran Universitas Lampung.

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis ini saya susun berdasarkan hasil penelitian, pemikiran dan pemaparan asli dari penulis sendiri dan tanpa tindakan plagiarisme sesuai dengan peraturan yang berlaku di Universitas Lampung. Jika terdapat karya orang lain, penulis akan mencantumkan sumber secara jelas.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sesungguhnya dan apabila dikemudian hari terdapat penyimpangan dan tidak benaran dalam pernyataan ini, saya akan bertanggung jawab sepenuhnya dan menerima sanksi yang diberikan oleh Universitas Lampung kepada saya.

Bandar Lampung, Agustus 2025

Yang membuat pernyataan,



Tito Tri Saputra

RIWAYAT HIDUP

Penulis lahir di Muara Enim, 1 November 1995, anak ketiga dari tiga bersaudara, Penulis memiliki keluarga yang senantiasa menjadi sumber motivasi dalam menjalani proses pendidikan dan penyusunan tesis ini.

Pendidikan dasar diselesaikan di SDN 18 Muara Enim, pendidikan menengah pertama di SMPN 10 Bandar Lampung dan Pendidikan menengah atas di SMAN 4 Metro. Selanjutnya, penulis menempuh pendidikan kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dan memperoleh gelar dokter pada tahun 2019.

Penulis kemudian menjalani Program Internship di Way Kanan, dan mulai bekerja sebagai dokter umum di Rumah Sakit Umum Muhammadiyah Metro hingga diterima sebagai peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi FK Universitas Lampung-RSUD Abdul Moeloek. Penulis mulai menempuh pendidikan spesialis pada bulan Januari 2022 dan masih menjalani pendidikan hingga saat ini.

Selama masa pendidikan penulis aktif menghasilkan beberapa karya tulis ilmiah dan penelitian yang dipresentasikan dalam berbagai forum ilmiah, termasuk PIK PDPI 2022, ESMO 2023, KONKER PDPI Lampung 2023, KONAS PDPI Bali 2024, serta ICOMESH 2025.

HALAMAN PERSEMBAHAN

Dengan penuh rasa syukur dan kerendahan hati, karya tulis ini kupersembahkan kepada:

Kedua orang tuaku, yang selalu mendoakan, memberikan restu, serta menjadi sumber kekuatan dan dukungan dalam setiap langkah hidupku.

Mbak Ika Maulia Wardani dan kembaran saya Tito Dwi Saputra yang selalu hadir memberi semangat, perhatian, dan energi positif yang tidak pernah habis. Kehadiran kalian adalah kekuatan tersendiri bagiku.

Riska Putri Soraya yang telah memberikan perhatian, semangat, dan semua kebaikan sehingga saya bisa menyelesaikan karya ini.

Teh Botol Angkatan 2, untuk kebersamaan, tawa, perjuangan, serta dukungan dalam suka dan duka. Terima kasih telah menjadi bagian penting dari perjalanan ini.

MOTTO

“Belajar Senang”

KATA PENGANTAR

Alhamdulillah penulis mengucapkan puji syukur kehadiran Allah yang Mahakuasa, yang telah memberikan rahmat dan hidayah-Nya kepada penulis sehingga dapat menyelesaikan tesis yang berjudul: “Hubungan Nilai *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β), Neutrofil dan Albumin serum terhadap Hasil Evaluasi RECIST 1.1 Pasien Adenokarsinoma Paru Yang Mendapatkan Kemoterapi Lini I Berbasis Platinum di RSUD dr. H. Abdul Moeloek Tahun 2024-2025”

Penulisan tesis ini ini disusun sebagai salah satu syarat dalam penyelesaian pendidikan pada Program Studi PPDS Pulmonologi & Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung. Penulis menyadari dalam penyusunan tesis ini masih banyak kekurangan dan jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mengharapkan arahan serta bimbingan dari dosen, yaitu:

1. Prof. Dr. Ir. Lusmeilia Afriani, D.E.A., IPM, selaku Rektor Universitas Lampung
2. Dr. dr. Evi Kurniawaty, M.Sc, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
3. Dr. dr. Retno Ariza Soemarwoto, Sp.P(K)., FCCP., FISR, selaku Ketua Program Studi PPDS Pulmonologi & Ilmu Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Lampung
4. dr. Andreas Infianto, MM., Sp.P(K)., FISR., CHAE, selaku dosen pembimbing utama, yang telah membimbing dan memotivasi penulis dalam penyelesaian tesis ini.
5. dr. Hj. Sukarti, M. Kes., Sp.P(K)Onk., FAPSR, selaku dosen pembimbing kedua yang dengan sabar selalu memberikan bimbingan dan arahan untuk tesis ini;

6. Para Dosen Pembahas yang telah memberikan kritik dan saran konstruktif untuk penyempurnaan tesis ini
7. Seluruh Dosen serta Staf Fakultas Kedokteran yang telah banyak memberikan ilmu dan masukan serta membantu kelancaran penulisan tesis ini;
8. Keluarga besar saya yang telah memberikan doa, harapan dan motivasi
9. Sahabat seperjuangan angkatan kedua PPDS Paru FK Unila yang selalu menjadi teman terbaik, menjadi tempat berbagi dan bertukar pikiran. Doa kesuksesan dan keberkahan untuk kalian semua
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu persatu

Semoga arahan dan bimbingan yang diberikan kepada penulis menjadi amal baik serta mendapat balasan kebaikan dan pahala dari Allah swt.

Bandar Lampung, Agustus 2025

Penulis

Tito Tri Saputra

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	i
DAFTAR TABEL	iii
DAFTAR GAMBAR	iv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Tujuan Umum	4
1.3 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Kanker Paru	7
2.2 Transforming Growth Factor- β (TGF- β)	19
2.3 Neutrofil	23
2.4 Albumin	26
2.5 Response Evaluation Criteria In Solid Tumors 1.1 (RECIST)	28
2.6 Kerangka Teori	32
2.7 Kerangka Konsep	33
2.8 Hipotesis	34
BAB III METODE PENELITIAN	35
3.1 Desain Penelitian	35
3.2 Tempat dan Waktu	35
3.3 Populasi dan Sampel	35
3.4 Pengumpulan Data	37
3.5 Definisi Operasional	38
3.6 Alur Kerja Penelitian	39
3.7 Analisis Data	40

3.8 Etika Penelitian	41
3.9 Jadwal Penelitian	41
BAB IV HASIL PENELITIAN	42
4.1 Hasil	42
4.2 Analisis Univariat	44
4.3 Analisis Bivariat.....	45
BAB V PEMBAHASAN	52
5.1 Karakteristik Responden	52
5.2 Hubungan Nilai TGF- β terhadap Evaluasi RECIST 1.1.....	53
5.3 Hubungan Nilai Neutrofil terhadap Evaluasi RECIST 1.1	55
5.4 Hubungan Nilai Albumin terhadap Evaluasi RECIST 1.1	56
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	57
6.1 Kesimpulan	57
6.2 Saran	58
DAFTAR PUSTAKA	59
LAMPIRAN	

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Definisi untuk deskripsi T (Detterbeck et al., 2016)	11
Tabel 2.	Definisi untuk deskripsi N (Detterbeck et al., 2016).....	12
Tabel 3.	Definisi untuk deskripsi M (Detterbeck et al., 2016).....	12
Tabel 4.	Staging Kanker Paru (Woodard, Jones, dan Jablons, 2016)	13
Tabel 5.	Performance score ECOG WHO.....	15
Tabel 6.	Deskripsi dari The Scottish Inflammatory Prognostic Score	26
Tabel 7.	Kriteria evaluasi berdasarkan jenis lesi (Eisenhauer et al., 2008)....	29
Tabel 8.	Kriteria evaluasi berdasarkan time point response pada pasien dengan target lesion (+/- non target) (Eisenhauer et al., 2008).....	30
Tabel 9.	Kriteria evaluasi berdasarkan time point response pada pasien dengan hanya non-target lesion (Eisenhauer et al., 2008).....	30
Tabel 10.	Kriteria evaluasi berdasarkan best overall response (Eisenhauer et al., 2008).....	31
Tabel 11.	Definisi Operasional.....	38
Tabel 12.	Jadwal Penelitian.....	41
Tabel 13.	Distribusi Karakteristik Demografis dan Klinis Responden	43
Tabel 14.	Analisis nilai rerata SD Neutrofil, Albumin, dan TGF- β	45
Tabel 15.	Analisis ANOVA usia terhadap nilai neutrofil, albumin dan TGF- β	46
Tabel 16.	Analisis korelasi nilai neutrofil, albumin, TGF- β dan Jenis Kelamin ..	48
Tabel 17.	Analisis pengaruh Albumin, Neutrofil dan TGF- β terhadap RECIST 1.1	49
Tabel 18.	Analisis Chi Square antara jenis kelamin dan RECIST 1.1	50
Tabel 19.	Analisis Albumin, Neutrofil dan TGF- β terhadap RECIST 1.1.....	51

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. TGF- β dan berbagai macam perannya terhadap tumor	20
Gambar 2. Mekanisme Protumor Neutrofil	21
Gambar 3. <i>Hallmarks Of Cancer</i>	22
Gambar 4. Neutrofil proliferasi	24
Gambar 5. Kerangka Teori	32
Gambar 6. Kerangka Konsep	33
Gambar 7. Bagan Alur Kerja Penelitian	39
Gambar 8. Rerata Parameter Neutrofil, Albumin dan TGF Beta	45
Gambar 9. Analisis ANOVA Usia terhadap Neutrofil, Albumin dan TGF Beta	47

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker paru adalah penyebab kematian yang sampai saat ini menjadi masalah kesehatan di dunia. Kanker paru mencakup dua tipe yaitu kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) dan kanker paru karsinoma sel kecil (KPKSK), KPKBSK sebagai tipe tersering memiliki sub tipe yaitu adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma sel besar. Kanker paru seringkali dihubungkan dengan faktor resiko merokok. (NCCN, 2022)

Berdasarkan statistik menurut *global burden of cancer* (GLOBOCAN) pada tahun 2020, angka kejadian kanker paru secara global menempati peringkat dua setelah kanker payudara (11,7%) yaitu 11,4%, angka kasus baru kanker paru di Indonesia menempati peringkat tiga setelah kanker payudara juga kanker serviks yakni 8,8% yang memiliki angka kematian pada posisi pertama sebesar 13,2%. *American Cancer Commitee* menyebutkan kanker paru adalah penyebab kematian utama di sdunia (1,38 juta atau 18,2% kematian akibat kanker) serta morbiditas kanker (1,61 juta kasus baru, 12,7% dari semua kanker). Sekitar 80% hingga 85% merupakan pasien KPKBSK, dan sekitar 70% dari pasien KPKBSK dengan metastasis (Stadium IIIB atau IV) pada saat terdiagnosis. Pasien dengan stadium akhir KPKBSK memiliki prognosis yang sangat buruk; hanya sekitar 7% dengan stadium IIIB dan 2% dari orang-orang dengan stadium IV yang bertahan hidup di luar 5 tahun (Lee et al., 2014).

Di Indonesia, terdapat peningkatan kejadian kanker dari 1,4 per 1.000 populasi di tahun 2013 menjadi 1,8 per 1.000 populasi pada tahun 2018, menurut Riset

Kesehatan Dasar pada tahun 2018. Hal ini membuktikan bahwa kanker yang termasuk penyakit tidak menular, telah menjadi salah satu masalah utama kesehatan di Indonesia. Lima provinsi dengan jumlah pasien kanker paru terbanyak di Indonesia meliputi Jawa Timur, DKI Jakarta, Jawa Tengah, Jawa Barat dan Sumatera Selatan (Balitbangkes Kemenkes, 2018). Di Provinsi Lampung pada tahun 2018-2021 terdapat 244 kasus yang terdiagnosis dengan kanker paru (Fransiska et al., 2022), berdasarkan penelitian sukarti dkk pada tahun 2020-2022 sebanyak 92 pasien terdiagnosis dengan adenokarsinoma paru dan menjalani kemoterapi berbasis platinum. Berdasarkan data yang didapatkan oleh wardani dkk pada tahun 2023 terdapat 71 pasien terdiagnosis dengan KPKBSK di RSUDAM Provinsi Abdul Moeloek dan 33 pasien terdiagnosis dengan adenocarsinoma paru, dan pada tahun 2024 terdapat 106 pasien terdiagnosis dengan KPKBSK dan 63 pasien terdiagnosis dengan adenokarsinoma paru.

Transforming growth factor- β (TGF- β) mengatur banyak proses, termasuk pertumbuhan sel, diferensiasi, apoptosis, motilitas, invasi, produksi matriks ekstraseluler, angiogenesis, dan respons imun. Ekspresi TGF- β yang tinggi pada pasien kanker paru, khususnya KPKBSK, berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk dan respons yang rendah terhadap imunoterapi, bahkan lebih akurat dibandingkan penanda PD-L1. TGF- β dan protein terkaitnya, serta pola metilasi promotornya, dapat digunakan sebagai biomarker untuk memprediksi agresivitas dan hasil klinis (Ramundo et al., 2023).

Neutrofil merupakan imunitas bawaan yang mendominasi tubuh, di sumsum tulang maupun di peredaran darah. Secara masif neutrofil dapat menginfiltrasi ke lokasi inflamasi maupun steril dan memberikan respon yang kuat. Neutrofil memiliki sifat plastisitas atau sifat beradaptasi sehingga memberikan kemampuan untuk neutrofil untuk menyesuaikan pada beragam lingkungan mikro kanker dan memberikan berbagai efek pada sel kanker. Hipotesis tersebut memiliki arti bahwa neutrofil memiliki kemampuan “*reprogramming*” terhadap sel kanker. Perubahan karakteristik sel kanker yang dimediasi oleh neutrofil tersebut tentu akan menjadi masalah pada terapi. Oleh karena itu

evaluasi nilai neutrofil dapat dijadikan indikator terhadap progresi dari sel kanker dan perkembangan terapi (Xiong, 2012).

Albumin adalah komponen protein plasma yang banyak ditemukan pada manusia dengan jumlah berkisar antara 3,5 g/dL – 5 g/dL. Albumin disintesis oleh hepatosit dan diekskresikan ke darah. Peran albumin meliputi menjaga tekanan onkotik darah, pengikat dari zat aktif endogen maupun eksogen (Moman, 2018). Pada aplikasi klinis, serum albumin dapat dijadikan penanda sensitif untuk menilai status nutrisi seseorang (Chang & Holcomb, 2016). Pada tubuh pasien kanker, kanker merepresentasikan stress fisiologis yang tinggi, disertai dengan hipoksia/nekrosis dari jaringan lokal yang rusak. Merespon kerusakan tersebut, secara sistemik tubuh melepaskan *growth factor* dan sitokin pro-inflamasi (McMillan, 2009). Lalu hepatosit melepaskan produksi dari *acute-phase proteins*, seperti *c-reactive protein* (CRP), dan menurunkan produksi albumin (Saunders, 1992). Respon tersebut biasanya disertai dengan penurunan status nutrisi pasien, terlebih pada kanker stadium lanjut (McMicllan, 1998).

Terapi untuk kanker paru ditentukan berdasarkan jenis dan stadiumnya. Pada KPKBSK modalitas utama adalah pembedahan, yang biasanya dilakukan pada stadium awal. Bila pasien tidak memenuhi syarat untuk pembedahan, maka bisa dipertimbangkan dengan terapi radiasi, kemoterapi, atau kombinasi dari keduanya. Pada KPKSK, pilihan terapi yaitu kombinasi dari kemoterapi berbasis platinum dan terapi radiasi bagi stadium *limited* serta kemoterapi kombinasi dan radiasi paliatif untuk stadium lanjut (KPKN, 2017).

Response evaluation criteria in solid tumors 1.1 (RECIST 1.1) merupakan instrumen yang dapat digunakan untuk mengevaluasi hasil terapi kanker. Instrumen tersebut digunakan pada awal evaluasi sebelum menjalani terapi, saat berjalannya terapi, dan saat terapi selesai. Evaluasi dari RECIST 1.1 dapat memberikan hasil berupa kriteria apakah progresi sel kanker menetap, membaik, atau malah bertambah buruk (Eisenhauer *et al.*, 2008).

Neutrofil dan albumin merupakan instrumen yang sering dijumpai di praktek klinis. Meski demikian, penggunaan instrumen prognostik sederhana ini belum digunakan secara rutin pada pelaksanaan klinis, diduga akibat kurangnya validasi independen, penilaian di luar populasi uji klinis, dan perbandingan langsung antara biomarker, dan ambang normal/abnormal yang berbeda-beda. Sedangkan *transforming growth factor- β* (TGF- β) adalah sitokin penting yang terlibat dalam regulasi berbagai proses biologis di paru. Pada kanker paru, TGF- β berperan dalam perkembangan, metastasis, dan resistensi terapi. Oleh karenanya, dibutuhkan penelitian lebih lanjut terkait hal tersebut. Penelitian ini menjelaskan tentang hubungan nilai *transforming growth factor- β* (TGF- β), Neutrofil, dan Albumin serum terhadap hasil evaluasi RECIST 1.1 pasien adenokarsinoma paru yang mendapatkan kemoterapi lini I berbasis platinum di RSUD Dr H Abdul Moeloek.

1.2 Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan nilai *transforming growth factor- β* (TGF- β), neutrofil dan albumin serum terhadap hasil evaluasi RECIST 1.1 pada pasien adenokarsinoma paru yang mendapatkan kemoterapi lini I berbasis platinum di RSUD Dr H Abdul Moeloek.

1.3 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui karakteristik responden pasien adenokarsinoma paru yang mendapatkan kemoterapi lini I berbasis platinum di RSUD Dr H Abdul Moeloek.
2. Untuk mengetahui hubungan nilai *transforming growth factor- β* (TGF- β) terhadap hasil evaluasi RECIST 1.1 pasien adenokarsinoma paru yang mendapatkan kemoterapi lini I berbasis platinum di RSUD Dr H Abdul Moeloek.
3. Untuk mengetahui hubungan nilai neutrofil terhadap hasil evaluasi RECIST 1.1 pasien adenokarsinoma paru yang mendapatkan kemoterapi lini I berbasis platinum di RSUD Dr H Abdul Moeloek.

4. Untuk mengetahui hubungan nilai albumin serum terhadap hasil evaluasi RECIST 1.1 pasien adenokarsinoma paru yang mendapatkan kemoterapi lini I berbasis platinum di RSUD Dr H Abdul Moeloek.
5. Untuk mengetahui *transforming growth factor- β* (TGF- β), Neutrofil dan albumin serum sebagai prediktor terhadap hasil evaluasi RECIST pasien adenokarsinoma paru yang mendapatkan kemoterapi lini I berbasis platinum di RSUD Dr H Abdul Moeloek.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Peneliti
 - a. Memenuhi salah satu syarat untuk kelulusan pendidikan dokter spesialis.
 - b. Menambah referensi mengenai gambaran nilai *transforming growth factor- β* (TGF- β), neutrofil dan albumin serum terhadap RECIST 1.1 pasien adenokarsinoma paru yang mendapatkan kemoterapi lini I berbasis platinum di provinsi Lampung.
2. Bagi Masyarakat
 - a. Memberikan informasi manfaat kemoterapi untuk pasien kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil sub tipe adenokarsinoma.
 - b. Memberikan informasi prognosis pasien kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil sub tipe adenokarsinoma.
 - c. Memberikan informasi mengenai pentingnya nilai *transforming growth factor- β* (TGF- β), neutrofil dan albumin serum pada pasien kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil sub tipe adenokarsinoma yang mendapatkan kemoterapi Lini I berbasis platinum.

3. Bagi Institusi Pendidikan

- a. Penelitian ini bisa dipakai untuk referensi penelitian lebih lanjut tentang faktor yang bisa digunakan sebagai prognosis pada kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil sub tipe adenokarsinoma.
- b. Penelitian ini bisa dipakai sebagai bahan untuk edukasi mahasiswa pendidikan di Institusi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Paru

2.1.1. Definisi

Kanker paru adalah sebuah tumor ganas di paru yang ditandai dengan pertumbuhan sel yang tidak terkendali pada epitel saluran napas. Pertumbuhan ini dapat lebih lanjut menyebar ke jaringan terdekat atau bagian tubuh lainnya jika dibiarkan tidak ditangani. Sebagian besar kanker yang pertumbuhannya dimulai di paru, dikenal sebagai kanker paru primer. Kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK) dan kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) merupakan golongan primer utama. Kanker paru sel kecil menyumbang hanya 15% dari seluruh kasus kanker paru, tetapi merupakan tumor yang sangat ganas yang berasal dari sel-sel yang memperlihatkan karakteristik neuroendokrin. Kanker paru bukan sel kecil menyumbang sisanya, yaitu 85% dari seluruh kasus kanker paru dan lebih lanjut dibagi menjadi 3 sub tipe patologis utama: adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma sel besar (Wang *et al.*, 2020).

2.1.2. Epidemiologi

Secara global, kasus dan kematian kanker paru semakin meningkat. Pada tahun 2018, *global cancer observatory* (GLOBOCAN) memperkirakan bahwa terdapat 2.09 juta kasus baru (11.6% dari total kasus kanker) dan 1.76 juta kematian (18.4% dari total kematian akibat kanker), lebih tinggi dari tingkat yang dilaporkan pada tahun 2012 (1.8 juta kasus baru dan 1.6 juta kematian), sehingga menjadikannya kanker

dengan angka kejadian tertinggi dan penyebab utama kematian akibat kanker pada pria dan wanita jika dikombinasi, serta kanker ketiga paling umum pada wanita dan penyebab kematian tertinggi kedua akibat kanker (Bray *et al.*, 2018).

Masing-masing negara memiliki variasi yang signifikan pada insidensi kanker paru dan distribusi demografis dicatat, serta tingkatan merokok tembakau dan derajat perkembangan ekonomi memengaruhi pola-pola ini. Angka kejadian kanker paru diperkirakan akan meningkat di daerah berkembang terkait peningkatan prevalensi merokok secara baru-baru ini di Tiongkok, Indonesia, dan Afrika bagian selatan, meskipun statistik kanker pada negara berkembang kurang dapat dipercaya. Sekitar 80% dari perokok pada saat ini, tinggal di negara berpenghasilan rendah atau menengah, dan lebih dari setengah kematian akibat kanker paru terjadi di daerah-daerah yang kurang berkembang. Sebaliknya, insidensi kanker paru menurun atau diperkirakan akan menurun di negara-negara yang mengambil kebijakan tentang merokok lebih awal dan sekarang berhasil menerapkan kampanye penghentian dan penghindaran merokok. Negara-negara tersebut umumnya berpenghasilan tinggi, termasuk Amerika Serikat, Inggris, Australia, Selandia Baru, Singapura, Jerman, dan Uruguay (Bade dan Cruz, 2020).

Sebagian besar negara juga mengamati peningkatan insidensi pada wanita, meskipun beban kanker paru meningkat secara global didorong oleh karena kasus kanker paru pada pria. Kanker paru merupakan penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita di beberapa daerah, termasuk Amerika Utara, Eropa Utara/Barat, Australia, dan Selandia Baru, meskipun kanker payudara masih merupakan penyebab utama kematian akibat kanker pada wanita secara global. Tingkat kematian yang lebih tinggi ini mungkin mencerminkan pola merokok lokal. *World health organization* (WHO) memperkirakan bahwa 48%

pria dan 10% wanita di seluruh dunia adalah perokok. Prevalensi merokok secara signifikan lebih rendah pada wanita di negara berkembang, meskipun prevalensi merokok pada pria serupa antara negara maju dan berkembang. Area dengan tingkat merokok tembakau pada wanita rendah memberikan gambaran bahwa faktor risiko non-tembakau memainkan peran yang lebih signifikan dalam perkembangan terjadinya kanker paru. Sebagai contoh, walaupun prevalensi merokok lebih rendah di Tiongkok, tingkat kejadian kanker paru serupa dengan banyak negara di Eropa, yang mungkin berhubungan dengan penghirupan asap dari arang, pemanasan, atau aktivitas memasak (Bade dan Cruz, 2020).

Sayangnya, akibat peningkatan global dari jumlah perokok sejak tahun 1980, beban kanker paru kemungkinan akan terus meningkat pada tahun-tahun mendatang, terutama di negara-negara berkembang, di mana data registrasi kanker yang berkualitas baik tidak tersedia. Kecenderungan ini menegaskan dua poin penting. Pertama, peran upaya dalam penghindaran dan penghentian tembakau tidak dapat diremehkan, karena sebuah upaya penghentian tembakau mungkin tidak disadari selama beberapa tahun setelah pengurangan dalam tingkat merokok. Di Amerika Serikat, sebagai contoh, insidensi dan kematian kanker paru membaik dalam 20 hingga 30 tahun setelah prevalensi merokok mulai turun. Kedua, penekanan dan sumber daya yang lebih baik dalam pengumpulan data terkait pola merokok tembakau, perkembangan kanker, dan luaran kanker di negara berkembang sangatlah diperlukan untuk melaksanakan program pengendalian kanker dan penghentian tembakau (Bade dan Cruz, 2020).

Sementara itu di Indonesia, penyakit kanker juga menunjukkan kecenderungan peningkatan dalam beberapa tahun terakhir. Data hasil Riskesdas pada tahun 2013 dan 2018 menunjukkan peningkatan

prevalensi kanker di Indonesia dari 1.4% menjadi 1.49%. Data yang bersumber dari RS Kanker Dharmais pada tahun 2018 menunjukkan bahwa kasus kanker paru menempati posisi ketiga dari total keseluruhan kasus kanker pada pria dan wanita dengan jumlah sebesar 9.89%. Kanker yang paling banyak diderita oleh pasien pria adalah kanker paru dengan jumlah sebesar 16.77%, sementara itu pada pasien perempuan menempati posisi keenam setelah kanker payudara, serviks, ovarium, kolorektal, dan tiroid, dengan jumlah sebesar 4.46% (Kemenkes RI, 2018).

2.1.3. Klasifikasi

Kanker paru dibagi menjadi dua kelompok besar, yaitu KPKSK dan KPKBSK. Kanker paru sel kecil adalah tumor sentral yang timbul dari submukosa saluran napas sebagai massa perihilar. Studi histologis menemukan bahwa jenis kanker ini berasal dari sel-sel neuroendokrin dari epitel basal bronkial. Sel-selnya kecil, berbentuk gelendong atau bulat, dengan hanya sedikit sitoplasma, kromatin granular, dan ditemukannya nekrosis saat pengamatan merupakan penemuan yang umum. Kanker paru sel kecil dapat dibagi menjadi sub tipe murni atau kombinasi dengan kanker paru karsinoma bukan sel kecil. Kanker jenis ini ditandai karena dapat bermetastasis ke otak, hati, dan tulang, serta diklasifikasikan sebagai tahap terbatas atau ekstensif. Kanker paru sel kecil tahap terbatas dibatasi pada satu titik radiasi, mediastinum ipsilateral, dan mediastinum ipsilateral atau kelenjar getah bening supraklavikular (selama berada pada sisi yang sama dari fokus kanker). Di sisi lain, kanker paru karsinoma bukan sel kecil tahap ekstensif tidak terbatas pada satu titik radiasi di paru dan bermetastasis ke lobus paru kedua, kelenjar getah bening, dan bagian tubuh lainnya, seperti sumsum tulang (Zheng, 2016).

Kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil secara histologis dibagi menjadi sub tipe adenokarsinoma, karsinoma sel besar, dan karsinoma

sel skuamosa, serta *stage* kategorinya. Nomenklatur dari *stage* tersebut diformulasikan oleh *American joint committee on cancer* (AJCC), dan ditetapkan sebagai sistem *staging* TNM. Sistem TNM membantu untuk menentukan stadium kanker menggunakan ukuran tumor primer (T), penyebaran tumor tersebut ke kelenjar getah bening (N), dan metastasis (M). Dengan demikian, klasifikasi TNM melibatkan kombinasi karakteristik tumor (T) yang dikategorikan T1 hingga T4, kelenjar getah bening yang terlibat (N0-N3), ada atau tidaknya (M1) atau tidaknya (M0) metastasis (Detterbeck *et al.*, 2016).

Tabel 1. Definisi untuk deskripsi T (Detterbeck *et al.*, 2016)

T (Tumor Primer)	
T0	Tidak terdapat tumor primer
Tis	Karsinoma in situ (Skuamosa atau Adenokarsinoma)
T1	Tumor ≤ 3 cm
T1a(mi)	Adenokarsinoma invasif minimal
T1a	Tumor yang menyebar superfisial di saluran napas sentral
T1a	Tumor ≤ 1 cm
T1b	Tumor > 1 tetapi ≤ 2 cm
T1c	Tumor > 2 tetapi ≤ 3 cm
T2	Tumor > 3 tetapi ≤ 5 cm atau tumor yang melibatkan: pleura visceral, bronkus primer (bukan carina), atelektasis ke hilus
T2a	Tumor > 3 tetapi ≤ 4 cm
T2b	Tumor > 4 tetapi ≤ 5 cm
T3	Tumor > 5 tetapi ≤ 7 cm atau menginvasi dinding dada, perikardium, nervus prenikus, atau nodul-nodul tumor terpisah pada lobus yang sama
T4	Tumor > 7 cm atau tumor menginvasi: mediastinum, diafragma, jantung, pembuluh darah besar, nervus laringeal rekuren, carina, trakea, esofagus, tulang belakang atau nodul-nodul tumor pada lobus ipsilateral yang berbeda

Tabel 2. Definisi untuk deskripsi N (Detterbeck *et al.*, 2016)

N (Kelenjar Getah Bening Regional)	
N0	Tidak ada metastasis ke KGB regional
N1	Metastasis ke KGB hilus atau paru ipsilateral
N2	Metastasis ke KGB subcarinal/mediastinal ipsilateral
N2a	Metastasis ke satu stasiun kelenjar getah bening medastnum atau subcarinal ipsilateral
N2b	Metastasis ke beberapa stasiun kelenjar getah bening medastnum dan/atau subcarinal ipsilateral
N3	Metastasis ke KGB supraklavikular, atau mediastinal/hilus kontralateral

Tabel 3. Definisi untuk deskripsi M (Detterbeck et al., 2016)

M (Metastasis Jauh)	
MX	Metastasis tidak dapat dinilai
M0	Tidak terdapat metastasis jauh
M1a	Efusi pericardium/pleura yang ganas atau nodul-nodul pleura/perikardium atau nodul-nodul tumor terpisah pada lobus kontralateral
M1b	Metastasis ekstrathorakal tunggal
M1c	Metastasis ekstrathorakal multiple
M1c1	Beberapa metastasis ekstrathorakal dalam sistem organ tunggal
M1c2	Beberapa metastasis ekstrathorakal dalam sistem organ ganda

Tx, Nx, Mx: status T, N, atau M tidak dapat dinilai

^aTumor yang menyebar superfisial dengan ukuran berapapun tetapi terbatas pada trakea atau dinding bronkus

^bTumor semacam itu diklasifikasikan sebagai T2a jika $>3 \leq 4$ cm, T2b jika $>4 \leq 5$ cm

^cEfusi pleura dieksklusikan, yaitu negatif secara sitologi, tidak berdarah, transudatif, dan secara klinis tidak disebabkan oleh kanker.

Tabel 4. Staging Kanker Paru (Woodard, Jones, dan Jablons, 2016)

T/M	Label	N0	N1	N2		N3
				N2a	N2b	
T1	T1a ≤ 1	IA1	IIB	IIB	IIIA	IIIB
	T1b >1-2	IA2	IIB	IIB	IIIA	IIIB
	T1c >2-3	IA3	IIB	IIB	IIIA	IIIB
T2	T2a cent, visc pl	IB	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
	T2a >3-4	IB	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
	T2b >4-5	IIA	IIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3	T3 >5-7	IIB	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
T4	T3 inv	IIB	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T3 satell	IIB	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 >7	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 inv	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
	T4 ipsi nod	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB	IIIC
M1	M1a contr nod	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1a pl dissem	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1b single	IVA	IVA	IVA	IVA	IVA
	M1c1	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB
	M1c2	IVB	IVB	IVB	IVB	IVB

WHO mengklasifikasikan kanker paru berdasarkan histopatologisnya menjadi sebagai berikut:

1. Adenokarsinoma

Klasifikasi adenokarsinoma antara lain sebagai berikut: adenokarsinoma lepidik, adenokarsinoma asinar, adenokarsinoma papilar, adenokarsinoma mikropapilar, adenokarsinoma solid, adenokarsinoma musinosa invasif, adenokarsinoma koloid, adenokarsinoma fetal, adenokarsinoma enterik, adenokarsinoma invasif minimal.

2. Karsinoma sel skuamosa

3. Tumor neuroendokrin

Klasifikasi tumor neuroendokrin antara lain sebagai berikut: tumor karsinoid (tipikal dan atipikal), karsinoma sel kecil, karsinoma neuroendokrin sel besar

4. Karsinoma sel besar
5. Karsinoma adenoskuamosa
6. Karsinoma pleomorfik
7. Karsinoma sel spindel
8. Karsinoma *giant cell*
9. Karsinosarkoma
10. Blastoma paru
11. Karsinoma lainnya dan tidak terklasifikasi
 - Karsinoma menyerupai limfoepitelioma
 - Karsinoma NUT
12. Karsinoma tipe kelenjar saliva
 - Karsinoma mukoepidermoid
 - Karsinoma kistik adenoid
 - Karsinoma mioepitelial-epitelial
13. Tumor mesenkimal, tumor limfohistiositik, tumor bersumber ektopik, dan tumor metastasis (Diem, Ergin, dan Mu, 2019).

2.1.4. *Performance Status*

Performance status (PS) merupakan sebuah ukuran kemampuan subjek untuk melakukan aktivitas kehidupan sehari-hari. PS telah terbukti dapat memprediksi angka kelangsungan hidup pasien kanker. Pasien dengan skor PS yang buruk sering tidak dapat mentoleransi strategi pengobatan yang lebih agresif, seperti tindakan pembedahan atau kemoterapi, dan karena itu, PS sering dinilai saat membuat keputusan strategi terapi untuk kanker. Beberapa instrumen yang tersedia untuk menilai PS, yaitu *Karnofsky performance status* (KPS), *the Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), *the palliative performance scale*, dan *the Australia-modified KPS*. Skala KPS merupakan skala numerik 11 poin, dengan skor mulai dari 100 (status fungsional normal) hingga 0 (kematian) dalam langkah dekremental. Skala ECOG merupakan skala numerik 6 poin, dengan skor mulai dari 0 (status fungsional normal) hingga 5 (kematian) dalam langkah inkremental (Prasad *et al.*, 2018).

Tabel 5. *Performance Score ECOG WHO*

Karnofsky Status	Karnofsky Grade	ECOG Grade	ECOG Status
Normal, tidak ada keluhan	100	0	Sepenuhnya aktif, mampu melakukan semua kinerja pra-penyakit tanpa batasan
Mampu melakukan aktivitas seperti biasa. Tanda atau gejala penyakit ringan	90	0	Dibatasi dalam aktivitas fisik yang berat tetapi dapat berjalan dan mampu melakukan pekerjaan yang ringan atau tidak banyak bergerak, misalnya pekerjaan rumah ringan, pekerjaan kantor
Aktivitas normal dengan usaha	80	1	Dibatasi dalam aktivitas fisik yang berat tetapi dapat berjalan dan mampu melakukan pekerjaan yang ringan atau tidak banyak bergerak, misalnya pekerjaan rumah ringan, pekerjaan kantor
Merawat diri sendiri. Tidak dapat melakukan aktivitas normal atau melakukan pekerjaan aktif	70	1	Rawat jalan dan mampu melakukan semua perawatan diri tetapi tidak dapat melakukan aktivitas kerja apa pun. Naik dan sekitar lebih dari 50% jam bangun
Membutuhkan bantuan sesekali, tetapi mampu memenuhi sebagian besar kebutuhannya	60	2	Rawat jalan dan mampu melakukan semua perawatan diri tetapi tidak dapat melakukan aktivitas kerja apa pun. Naik dan sekitar lebih dari 50% jam bangun
Membutuhkan banyak bantuan dan perawatan medis yang sering	50	2	Hanya mampu melakukan perawatan diri terbatas, terbatas pada tempat tidur atau kursi lebih dari 50% jam bangun
Dengan disabilitas. Membutuhkan perhatian dan bantuan khusus	40	3	Hanya mampu melakukan perawatan diri terbatas, terbatas pada tempat tidur atau kursi lebih dari 50% jam bangun
Cacat parah. Rawat inap ditunjukkan melalui kematian tidak dekat	30	3	Dinonaktifkan sepenuhnya. Tidak dapat melakukan perawatan diri apa pun. Benar-benar terbatas pada tempat tidur atau kursi
Sangat sakit. Rawat inap diperlukan. Perawatan suportif aktif diperlukan	20	4	Dinonaktifkan sepenuhnya. Tidak dapat melakukan perawatan diri apa pun. Benar-benar terbatas pada tempat tidur atau kursi
Hampir Mati	10	4	Dinonaktifkan sepenuhnya. Tidak dapat melakukan perawatan diri apa pun. Benar-benar terbatas pada tempat tidur atau kursi
Mati	0	5	Kematian

2.1.5. Terapi

Tindakan reseksi pembedahan merupakan penatalaksanaan yang paling disukai pada pasien dengan kanker paru stadium dini. Luasnya reseksi bergantung pada ukuran dan lokasi tumor, serta keadaan paru praoperasi yang masih tersedia. Kemoterapi adjuvan direkomendasikan untuk reseksi lengkap KPKBSK stadium II, tetapi biasanya tidak diperlukan pada stadium I. Radiasi pasca operasi tidak direkomendasikan, kecuali pada reseksi tidak lengkap. Pada pasien-pasien KPKBSK stadium dini yang bukan merupakan kandidat untuk tindakan pembedahan, *stereotactic ablative body radiotherapy* (SABR), dapat dipertimbangkan. Sebuah alternatif dari tindakan SABR adalah ablasi perkutan untuk tumor perifer tertentu, tetapi hanya terdapat sedikit bukti terkait efikasi dan tingginya tingkat pneumothoraks. Ablasi transbronkial mungkin memiliki keuntungan tertentu dan saat ini berada dalam tahap penelitian (Alexander, Kim, dan Cheng, 2020).

KPKBSK stadium III mencakup kelompok pasien yang heterogen. Pasien dengan keterlibatan kelenjar getah bening yang terbatas (N1) mungkin menjadi kandidat untuk reseksi pembedahan yang diikuti dengan kemoterapi dan/atau radiasi. Pasien dengan keterlibatan KGB lebih lanjut (N2) mungkin masih menjadi kandidat untuk pembedahan, walaupun biasanya hanya setelah terapi induksi karena data secara konsisten menunjukkan luaran yang lebih baik dengan pendekatan ini. Meskipun begitu, apakah terdapat manfaat yang lebih besar dari tri-modalitas (pembedahan, kemoterapi, radiasi) dibandingkan kemo-radiasi tersendiri masih belum jelas, dan penelitian lebih lanjut dari subkelompok pasien kanker paru dengan klasifikasi N2 diperlukan. Pasien dengan keterlibatan KGB lanjutan (N3) umumnya tidak dianggap sebagai kandidat untuk mendapatkan tindakan pembedahan (Alexander, Kim, dan Cheng, 2020).

Pada pasien dengan KPKBSK stadium IV, kemoterapi dengan dua obat berbasis platinum (misalnya, cisplatin dan carboplatin), rejimennya standar, tetapi dalam beberapa tahun terakhir telah menunjukkan efek terapi tambahan yang signifikan terhadap proses mutasi tertentu. Perubahan genetik seperti yang telah dibahas sebelumnya pada kanker paru dapat memandu pilihan terapi yang ditargetkan, seperti dapat memprediksi responnya terhadap agen tertentu. Selain itu, pengujian untuk tingkat ekspresi kematian ligan-1 yang terprogram dapat digunakan untuk memandu pengobatan dengan imunoterapi tertentu (Alexander, Kim, dan Cheng, 2020).

Kemoterapi adjuvan pada KPKBSK diberikan dengan alasan untuk pasien stadium awal dapat diamati bahwa metastasis jauh merupakan tempat tersering terjadi kegagalan setelah dilakukan tindakan pembedahan yang bersifat kuratif. Terapi ini terdiri dari regimen kombinasi berbasis cisplatin dan diindikasikan pada pasien stadium II dan IIIA setelah tindakan pembedahan. Sementara itu, pasien stadium lanjut dengan metastasis jauh memerlukan terapi sistemik. Pengobatan standarnya adalah platinum ganda dengan salah satu carboplatin atau cisplatin dengan gemcitabine, vinorelbine, atau taxane (paclitaxel atau docetaxel). Kombinasi pemetrexed juga ditemukan ditoleransi lebih baik pada tipe histologis nonskuamosa, dan oleh karena itu, menjadi standar perawatan pasien-pasien tersebut (Duma, Davila, dan Molina, 2019).

Selain terapi sistemik, terapi lokal terkadang dibutuhkan pada kanker paru stadium IV jika fokus metastasis tertentu menyebabkan gejala lokal. Obstruksi saluran napas oleh tumor mungkin menyebabkan dispnea, pneumonia pasca obstruksi, atau hemoptisis. Metastasis tulang atau otak dapat menjalani terapi radiasi atau bahkan terapi pembedahan dalam keadaan tertentu. Efusi pleura maligna simtomatik rekuren biasanya paling baik diterapi dengan kateter pleura atau pleurodesis

kimiaawi, namun thorakosintesis berulang merupakan sebuah alternatif jika harapan hidup pasien sangat (Nasim, Sabath, dan Eapen, 2019).

KPKSK diterapi dengan pendekatan yang lebih sederhana jika dibandingkan dengan KPKBSK; semua pasien mendapatkan terapi sistemik. Pasien KPKSK yang terkonfirmasi memiliki penyakit stadium terbatas juga mendapatkan radiasi. Pasien dengan penyakit luas pada awalnya hanya menerima terapi sistemik, walaupun radiasi paliatif dapat diberikan pada lokasi di mana beban tumor menyebabkan gejala yang signifikan secara klinis. Reseksi pembedahan dicadangkan untuk kurang dari 5% dari semua KPKSK di mana penyakit stadium I ditemukan dan dikonfirmasi *staging* nodus invasif dan PET scan. Bahkan dalam kasus tersebut, kemoterapi adjuvan pasca operasi diberikan. Iradiasi kranial profilaksis biasanya ditawarkan kepada semua pasien yang memiliki respon tertentu terhadap terapi, tanpa memperhatikan stadium awal, karena hal ini memberikan manfaat terkait kelangsungan hidup (Rudin *et al.*, 2021).

Selain itu terdapat pengobatan terbaru yaitu seperti imunoterapi dan terapi target. Konsep imunoterapi adalah memberdayakan sel-sel imun agar lebih aktif melawan sel kanker. Pada orang normal, begitu ada sel-sel yang tumbuh tidak normal akan segera terdeteksi oleh sistem imun tubuh, untuk dimatikan atau dibuat menjadi normal Kembali. Imunoterapi yang digunakan dan sudah disetujui untuk terapi kanker paru adalah pembrolizumab atau anti PD-L1. Cara kerja pembrolizumab adalah memutus ikatan antara reseptor PD1 yang ada di sel-sel limfosit T (bagian dari sistem imun) dengan PD-L1 yang ada di permukaan sel-sel kanker. Terapi target adalah terapi dengan jenis obat yang dapat menghambat pertumbuhan dan penyebaran sel kanker dengan melakukan intervensi terhadap target molekuler spesifik yang terlibat dalam pertumbuhan, progresivitas dan penyebaran dari sel kanker. Dibandingkan dengan kemoterapi, target terapi bekerja pada

target molekuler yang spesifik sedangkan kemoterapi bekerja pada semua sel yang membelah diri dengan cepat baik sel kanker maupun sel normal. Target terapi sengaja dipilih atau dibuat agar dapat berinteraksi dengan targetnya sedang kemoterapi dikenal oleh karena dapat membunuh sel kanker. Terapi target bersifat cytostatic yaitu dapat menghambat proliferasi sel tumor, sedang kemoterapi bersifat cytotoxic yaitu membunuh sel tumor.^{3,4} Saat ini terapi target telah digunakan pada terapi kanker paru. (Wang *et al.*, 2019).

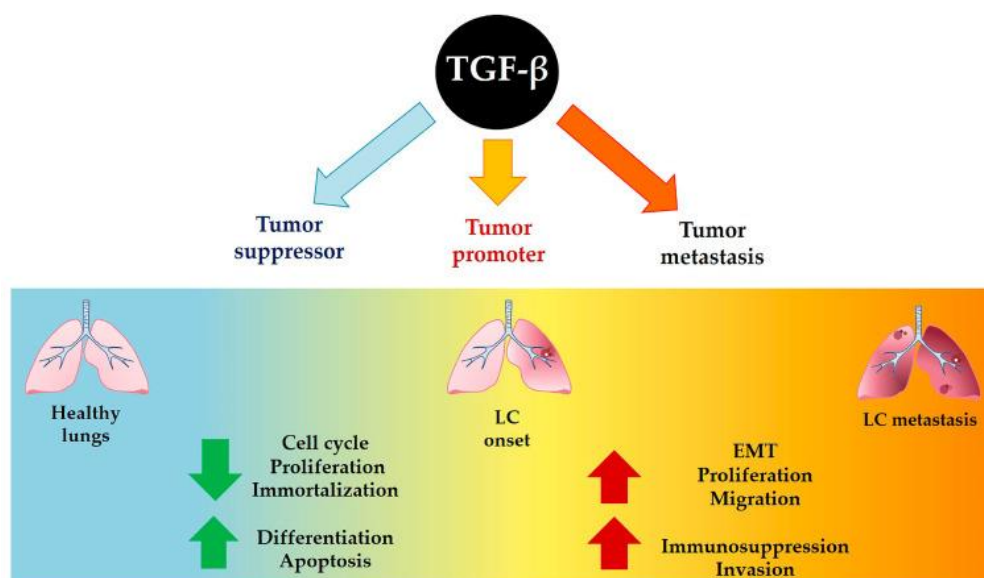
2.2 *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β)

Transforming Growth Factor- β (TGF- β) adalah sitokin penting yang terlibat dalam regulasi berbagai proses biologis di paru. Pada kanker paru, TGF- β berperan dalam perkembangan, metastasis, dan resistensi terapi, sehingga menjadi fokus utama sebagai penanda prediktif dan target terapi baru. Ekspresi TGF- β yang tinggi pada pasien kanker paru, khususnya *non-small cell lung cancer* (NSCLC), berhubungan dengan prognosis yang lebih buruk dan respons yang rendah terhadap imunoterapi, bahkan lebih akurat dibandingkan penanda PD-L1. TGF- β dan protein terkaitnya, serta pola metilasi promotornya, dapat digunakan sebagai biomarker untuk memprediksi agresivitas dan hasil klinis. Model genetik berbasis ekspresi gen TGF- β telah dikembangkan untuk memprediksi respons terhadap imunoterapi dan kemoterapi. (Ramundo *et al.*, 2023)

Jalur pensinyalan *Transforming growth factor- β* (TGF- β) mengatur banyak proses, termasuk pertumbuhan sel, diferensiasi, apoptosis, motilitas, invasi, produksi matriks ekstraseluler, angiogenesis, dan respons imun. Penelitian terbaru dalam memahami detail molekuler kaskade pensinyalan TGF- β , dan interaksinya dengan jalur lain, telah menghasilkan alur yang lebih koheren tentang apa saja yang diatur oleh TGF- β . Namun, kesulitan dalam mendefinisikan efek TGF- β berasal dari sifat efek sitokin yang bergantung pada konteks berbagai jenis sel. Keputusan sel tidak hanya ditentukan oleh

nutrisi yang tersedia di lingkungan sekitarnya, tetapi dikendalikan oleh sinyal komunikasi dari TGF- β (Kim *et al.*, 2021)

Pada sel kanker, jalur pensinyalan TGF- β mengalami deregulasi atau mutasi, dan TGF- β tidak lagi mengendalikan proliferasi. Akibat mutasi atau modifikasi epigenetik yang terjadi selama progresi kanker, tumor dapat menjadi resisten terhadap efek supresif. Telah diketahui secara luas bahwa TGF- β berperan bifasik dalam tumorigenesis pada tahap awal perkembangan tumor, TGF- β bertindak sebagai penekan tumor, menghambat progresi dan proliferasi siklus sel, mencegah immortalisasi sel, dan mendorong diferensiasi atau apoptosis sel. Namun, mekanisme molekuler dasar dari peralihan antara TGF- β sebagai penekan tumor dan TGF- β sebagai promotor tumor ini belum dijelaskan. Pada tahap akhir tumorigenesis, TGF- β bertindak sebagai stimulator tumor, sehingga mendorong perubahan seluler yang berkaitan dengan migrasi, invasi dan metastasis, imunosupresi, angiogenesis, pembentukan miofibroblas, interaksi antara sel kanker, matriks ekstraseluler, dan EMT (Ramundo *et al.*, 2023)

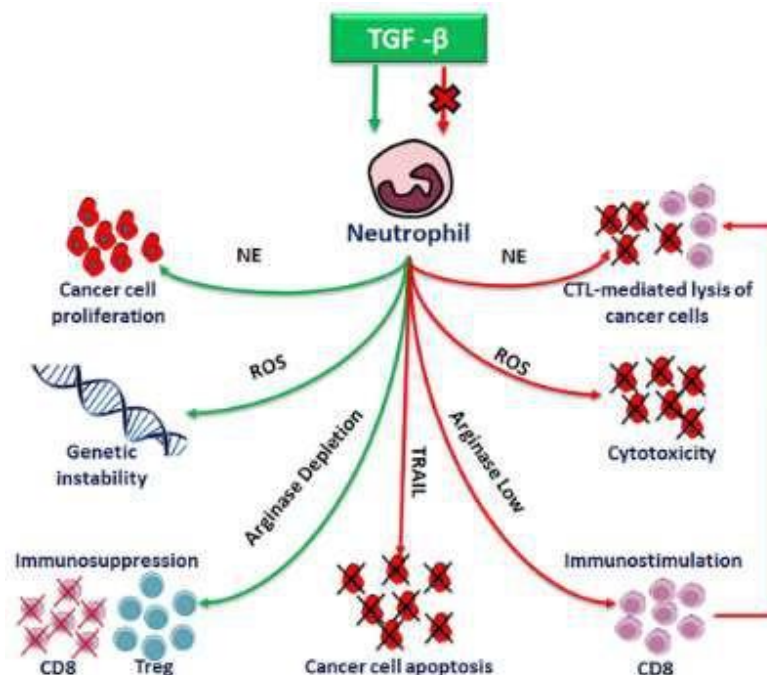


Gambar 1. TGF- β dan berbagai macam perannya pada tumor

Mekanisme TGF- β sebagai Tumor Suppressor (Tahap Awal) yaitu Induksi Henti Siklus Sel dan Apoptosis: Pada sel normal dan pra-malignan, TGF- β mengaktifkan jalur SMAD yang meningkatkan ekspresi inhibitor siklus sel

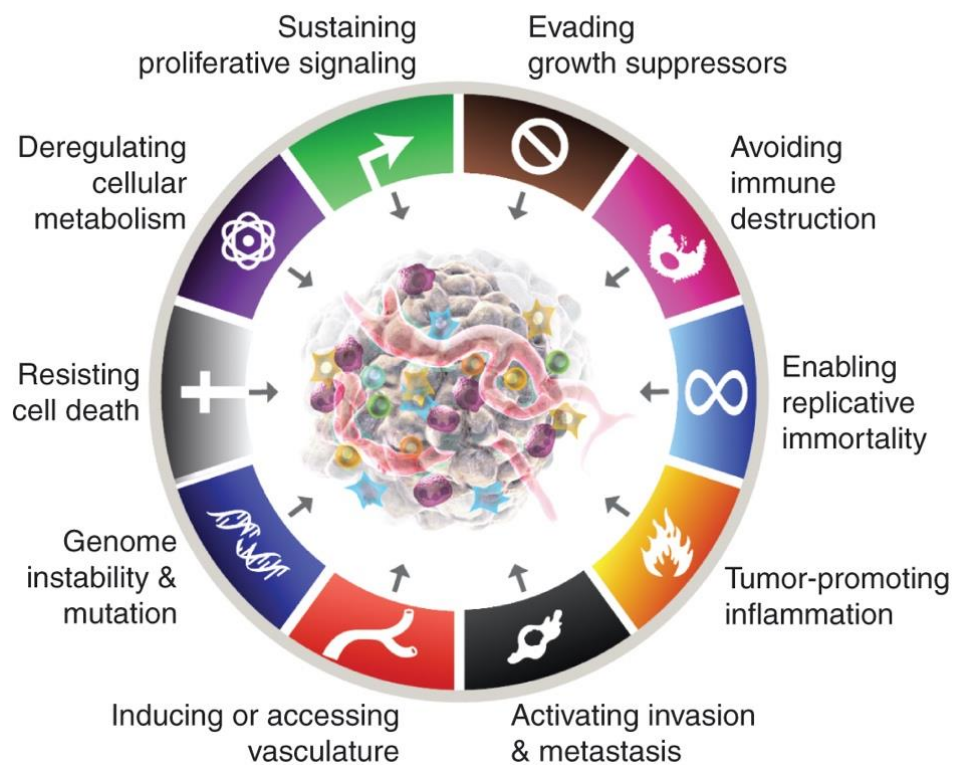
(p15, p21, p57) dan menurunkan ekspresi c-MYC, sehingga menghambat proliferasi dan mendorong apoptosis. Stabilitas Genom & Homeostasis: TGF- β menjaga stabilitas genom dan homeostasis jaringan melalui regulasi *autophagy* dan pengendalian inflamasi dan Imunosupresi Awal: TGF- β dapat menekan respons imun yang berlebihan, mencegah inflamasi kronik yang bisa memicu kanker (Y. Hao *et al.*, 2019; Ramundo *et al.*, 2023).

Mekanisme TGF- β sebagai Tumor Promoter (Stadium Lanjut) dengan Resistensi Terhadap Efek Supresif: Mutasi pada komponen jalur TGF- β (misal: SMAD4, TGF- β R) atau perubahan epigenetik membuat sel kanker kebal terhadap efek henti tumbuh/apoptosis, Induksi EMT & Metastasis: TGF- β mengaktifkan transisi epitel-mesenkimal (EMT), meningkatkan motilitas, invasi, dan metastasis sel kanker. Remodeling Mikroenvironment Tumor: TGF- β merangsang angiogenesis, aktivasi fibroblas, dan produksi matriks ekstraseluler, menciptakan lingkungan yang mendukung pertumbuhan dan penyebaran kanker. Imunosupresi Lanjut: TGF- β menekan aktivitas sel T, NK, dan meningkatkan Treg, sehingga tumor lolos dari pengawasan imun (Y. Hao *et al.*, 2019; Ramundo *et al.*, 2023).



Gambar 2. Mekanisme Pro- Tumor Neutrofil

Lingkungan mikro tumor mengatur proliferasi neutrofil dengan perantara faktor pertumbuhan- β (TGF- β) dan sitokin immunosupresif salah satu modulator utama polarisasi neutrofil. TGF- β diproduksi oleh tumor dan sel imun, dan dapat bekerja pada banyak komponen sistem imun. Karena pentingnya TGF- β , banyak penelitian terbaru berspekulasi bahwa menghalangi pensinyalan yang diinduksi TGF β dalam lingkungan mikro tumor, dapat meningkatkan kekebalan anti tumor dan terapi anti kanker. Ketika aktivitas TGF- β diblokir, neutrofil N1 menjadi sitotoksik terhadap sel tumor dan mengaktifkan sel T CD8+, sedangkan neutrofil N2 dominan didalam sirkulasi. Dengan demikian, TGF- β dengan sendirinya mempromosikan fenotipe pro-tumorigenik N2 pada neutrofil. Selain TGF- β . Polarisasi neutrofil juga didukung oleh sitokin IFN- β . IFN- β merangsang N1 sambil menghambat polarisasi N2, TGF- β , sebaliknya, merangsang N2 dan menghambat polarisasi fenotipik N1. Dengan memblokir TGF- β , terjadi perlambatan pertumbuhan tumor yang signifikan, melalui banyak mekanisme, yang terdiri dari sel T CD8+ dan aktivasi makrofag (Masucci *et al.*, 2019).

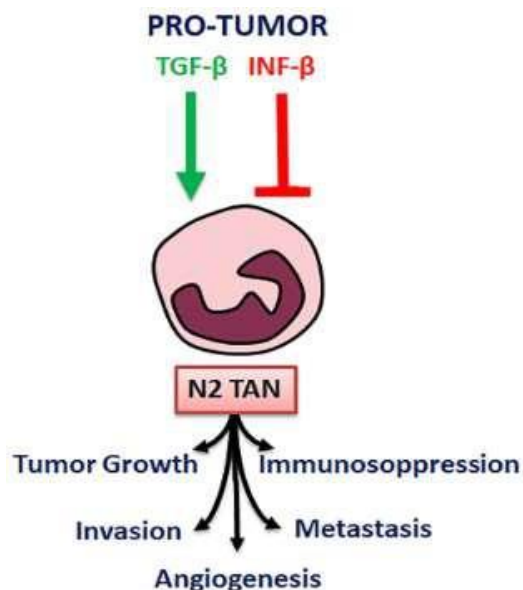


Gambar 3. *Hallmarks Of Cancer*

2.3 Neutrofil

Neutrofil merupakan salah satu marker yang dapat digunakan sebagai prediktor hasil dari pengobatan kanker. Pada lingkungan mikrokanker, terjadi proses inflamasi kronik yang berkontribusi terhadap pertumbuhan dan perkembangan sel kanker (Zhang *et al.*, 2017). Salah satu mediator yang berperan besar terhadap proses tersebut adalah neutrofil dan limfosit (Tavares, 2008., & O'Callaghan, 2010). Maka dari itu rasio neutrofil-limfosit (NLR) yang tinggi dapat digunakan sebagai penanda pertumbuhan sel kanker yang masif. Sebuah studi retrospektif memiliki hasil berupa pasien KPKBSK yang menjalani terapi TKI dengan $NLR < 3.55$ memiliki *progression-free survival* dan *overall survival* yang secara signifikan lebih tinggi (Ono *et al.*, 2020).

Tyrosine kinase inhibitor merupakan tatalaksana primer pada KPKBSK stadium lanjut dengan mutasi EGFR. Penelitian lain yang serupa mengahailkan *cut-off value* yang bermakna adalah $NLR < 5$ untuk respon *progression-free survival* dan *overall survival* yang lebih baik. NLR dapat digunakan sebagai biomarker prognostik respon terapi saat pasien terdiagnosis dan atau 12 minggu setelah menjalani terapi (Yun *et al.*, 2021). Selain pada TKI, NLR juga dapat digunakan sebagai faktor prognostik keberhasilan kemoterapi berbasis platinum, yaitu pada KPKBSK stadium lanjut. Pada studi yang dilakukan oleh Faot, didapatkan respon objektif kemoterapi setelah 2 siklus yang lebih baik pada pasien dengan $NLR < 3,75$.



Gambar 4. Neutrofil proliferasi

Sensitifitas dan spesifitas dari *cut-off* value tersebut adalah 76,9% dan 60,5% (Faot & Pradjoko ,2017). Studi lainnya yang menggunakan *cut-off* value NLR sebesar 2.37 memiliki hasil yang serupa. NLR yang rendah berkorelasi dengan *progression-free survival* yang lebih baik dan *overall survival* yang lebih panjang. Namun pada pasien dengan stadium IV, *overall survival* tidak berbeda secara signifikan antara NLR yang tinggi maupun rendah (Guo *et al.*, 2018).

Neutrofil hadir dalam lingkungan mikro dari banyak tumor padat, seperti melanoma, karsinoma paru, dan tumor otak. Sebuah studi rinci pada infiltrasi melanoma primer dan metastatik manusia menilai keberadaan NK, makrofag, dan neutrofil, yang mewakili 80% sel yang diinfiltrasi. Dalam lingkungan mikro, faktor yang berasal dari sel tumor mampu memodifikasi fenotipe dan fungsi sel myeloid menjadi "subpopulasi" yang berbeda secara fenotip. Sinyal sitokin, modifikasi epigenetik, dan faktor lingkungan mikro lainnya dapat mengubah morfologi dan fungsi sel-sel ini. Keberadaan neutrofil terpolarisasi ke fenotipe N1 TAN dan N2 TAN dengan fungsi anti-tumor dan pro-tumor, telah didokumentasikan pada tikus yang mengandung tumor. Neutrofil N1

berumur pendek, sel yang sangat sitotoksik dan menunjukkan fenotipe dewasa dan aktivitas stimulasi imun yang tinggi. Di sisi lain, neutrofil N2, berumur panjang, sel sitotoksik rendah, menunjukkan fenotip yang belum matang, dan aktivitas pro-angiogenik, pro-metastatik, dan imunosupresif yang tinggi (Galli *et al.*, 2011).

Tumor associated neutrophil (TAN) terlibat dalam aktivitas antitumor serta tumorigenesis, perkembangan tumor, dan metastasis, baik *in vitro* dan *in vivo*. Neutrofil bersifat sitotoksik terhadap sel tumor baik *in vitro* maupun *in vivo*. Telah dibuktikan bahwa garis sel adenokarsinoma usus besar, ditransfusikan dengan G-CSF, kehilangan karakteristik tumor karena akumulasi neutrofil di lokasi tumor. Hal yang menarik, neutrofil dapat membedakan antara sel yang memproduksi G-CSF dan yang tidak memproduksi G-CSF dan secara selektif hanya menghambat sel tumor yang memproduksi G-CSF. Ada bukti bahwa spesies oksigen reaktif (ROS), myeloperoxidase (MPO), H₂O₂ dan protease yang diproduksi oleh neutrofil sebagai agen antimikroba, juga memiliki aktivitas antitumor yang potensial. Investigasi terbaru pada model hewan dan studi klinis pendahuluan, telah menyoroti potensi peran antitumor dari neutrofil polimorfonuklear (PMN) (Masucci *et al.*, 2019).

Sebuah studi oleh Stares *et al.* telah menunjukkan bahwa biomarker sistemik dari inflamasi dan malnutrisi secara independen dapat memprediksi tingkat kelangsungan hidup pada pasien KPKBSK yang mengekspresikan *programmed death-ligand 1* (PD-L1) dan diobati dengan monoterapi lini pertama pembrolizumab. Khususnya, albumin serum dan hitung neutrofil sebelum pengobatan, dapat memberikan informasi prognostik yang berguna untuk membantu dokter dan pasien ketika membuat keputusan perawatan (Stares *et al.*, 2022).

Hubungan antara inflamasi dan kanker telah banyak diselidiki sejak Virchow berhipotesis bahwa kanker muncul di tempat yang mengalami inflamasi kronis. Melalui penelitian ini disadari bahwa inflamasi dan sistem imun memainkan

peran penting dalam perkembangan, kelangsungan hidup, dan progresi kanker. Meskipun banyak dari interaksi terkait yang terjadi dalam lingkungan mikro, efek inflamasi sistemik juga diamati. Biomarker inflamasi sistemik yang bersirkulasi di dalam darah secara rutin diukur pada praktik klinis dan signifikansi prognostik terhadap kanker telah ditetapkan (Stares *et al.*, 2022).

Tabel 6. Deskripsi dari the Scottish Inflammatory Prognostic Score (Stares *et al.*, 2022)

Deskripsi		Scottish Inflammatory
Albumin Serum	Hitung Neutrofil	Prognostic Score
≥ 35 g/l	$\leq 7.5 \times 10^9/l$	0
≥ 35 g/l	$> 7.5 \times 10^9/l$	1
< 35 g/l	$\leq 7.5 \times 10^9/l$	1
< 35 g/l	$> 7.5 \times 10^9/l$	2

Penggunaan dari batas nilai referensi normal untuk albumin dan hitung neutrofil didukung oleh hasil-hasil penelitian sebelumnya pada bidang ini. Khususnya, *modified Glasgow Prognostic Score* (mGPS), yang menggunakan batas nilai referensi normal untuk albumin ≥ 35 g/l dan CRP (≤ 10 u/l), telah dipelajari secara luas dan dikaitkan dengan kelangsungan hidup, kualitas hidup, penurunan berat badan, dan respon pengobatan pada pasien kanker. Berdasarkan penelitian ini, sekitar sepertiga pasien dengan skor SIPS2 meninggal dalam waktu 3 bulan setelah memulai pengobatan, dengan kurang dari setengah yang masih bertahan hidup pada bulan keenam setelah memulai pengobatan dibandingkan dengan jumlah 92% pada pasien dengan skor SIPS0. Penelitian ini juga menemukan bahwa hanya pasien kanker paru dengan skor SIPS0/1 yang menunjukkan *progression-free survival* atau *overall survival* > 2 tahun (Stares *et al.*, 2022)

2.4 Albumin

Hingga saat ini sudah terdapat beberapa studi yang membuktikan bahwa keterlibatan antara albumin, dan neutrofil terhadap hasil dari kemoterapi. Albumin merupakan marker yang sensitif untuk menilai status gizi, pada fase

akut terjadi inflamasi sistemik sehingga pembentukan albumin ditekan oleh sitokin selaku mediator inflamasi (Artigas, 2016). Dalam hal merespon inflamasi kronis pada tubuh penderita kanker, secara sistemik tubuh melepaskan growth factor dan sitokin pro-inflamasi (McMillan, 2009). Merespon hal tersebut tersebut hepatosit melepaskan produksi dari acute-phase proteins, seperti C-reactive protein (CRP), dan disamping itu menurunkan produksi dari albumin (Saunders, 1992).

Respon tersebut biasanya disertai dengan penurunan status nutrisi pasien, terlebih pada kanker stadium lanjut (McMillan, 1998). Berjalan bersamaan dengan respon tersebut, penurunan status nutrisi dapat meningkatkan progresi malignansi dan memperparah kondisi umum pasien oleh karena level leukosit yang tinggi, resiko infeksi yang tinggi, dan status imun yang lemah (Gupta, 2010 & Zitvogel, 2017). Oleh karena hal tersebut albumin memiliki peran penting terhadap keberhasilan pengobatan. Terdapat studi dengan hasil berupa pasien KPKBSK dengan usia > 70 tahun dengan *performance status* > 2 yang menjalani regimen kemoterapi memiliki *overall survival* yang lebih tinggi. Kelompok yang menjalani kemoterapi ≥ 2 siklus dengan serum albumin $\geq 3,4$ g/dl memiliki median *overall survival* 12,4 bulan, dibandingkan kelompok dengan serum albumin < 3,4 g/dl yang memiliki median *overall survival* sebesar 3,33 bulan, tidak berbeda secara signifikan dengan kelompok yang tidak menjalani kemoterapi. *Overall survival* kelompok yang menjalani 1 siklus kemoterapi dengan yang tidak menjalani kemoterapi tidak berbeda secara signifikan (Ikeda *et al.*, 2017).

Terdapat sebuah studi yang memiliki hasil berupa ratio albumin-fibrinogen dapat menjadi faktor prediktif terhadap respon kemoterapi pada pasien KPKBSK. Ratio AFR ≥ 8.02 memiliki *progression-free survival* dan *overall survival* yang secara signifikan lebih tinggi (Ying *et al.*, 2019). Fibrinogen merupakan komponen esensial dari sistem koagulasi. Diluar ini, fibrinogen juga merupakan biomarker yang merepresentasikan inflamasi sistemik dan

menjadi prekursor sintesis sitokin (Jensen *et al.*, 2007). Hal tersebut dapat meningkatkan agresivitas tumor pada pasien KPKBSK (Chen *et al.*, 2018). Studi *systematic review* yang meliputi berbagai jenis kanker memiliki hasil berupa nilai albumin serum *pretreatment* dapat menjadi faktor prognostik perkembangan kanker (Gupta, 2010). Namun, albumin tidak menjadi faktor tunggal dalam menilai status nutrisi pasien. Interpretasi albumin serum perlu memperhatikan faktor non nutrisi seperti status hidrasi dan progresi penyakit, karena secara tidak langsung hal tersebut akan menurunkan status nutrisi pasien (Detsky, 1984). Sebuah studi pada subjek kelompok pasien KPKBSK stadium lanjut dengan mutasi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) yang mendapatkan terapi *tyrosine kinase inhibitor* (TKI) menghasilkan pada pasien dengan albumin serum *pretreatment* < 35 g/L berkorelasi dengan resiko mortalitas pada minggu ke-12 terapi. Evaluasi ulang albumin pada minggu ke-12 terapi juga dapat digunakan sebagai instrumen evaluasi keberhasilan terapi. Pasien yang mengalami peningkatan serum albumin pada minggu ke-12 memiliki *overall survival* yang lebih tinggi (Stares, 2021),

2.5 Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST 1.1)

Penilaian perubahan & perkembangan tumor merupakan hal penting dalam evaluasi terapi kanker. Penyusutan tumor dan waktu progresi penyakit merupakan tolak ukur dari terapi. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors* (RECIST 1.1) merupakan instrumen yang dapat digunakan untuk mengevaluasi hasil terapi kanker. RECIST 1.1 dipublikasi pertama kali pada tahun 2000 oleh gabungan dari beberapa organisasi yaitu *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), *National Cancer Institute* (NCI) of the United States and *Canadian Cancer Trials Group* (CCTG), dan juga beberapa perusahaan farmasi. Hingga saat ini RECIST telah berkembang hingga versi terbarunya yaitu RECIST 1.1.

RECIST 1.1 merupakan instrumen yang berupa lembar berisi *checklist* dengan beberapa aspek penilaian. Evaluasi tersebut dilakukan saat sebelum terapi dimulai; setidaknya tidak lebih dari 4 minggu sebelum dilakukan terapi; dan

saat *follow up* hasil terapi. Evaluasi awal dilakukan sebagai acuan pembandingan saat nanti dilakukan *follow up*. Lembar checklist terdiri dari tiga sub-bagian utama, yaitu *non-target lesion*, *target lesion*, dan *lymph nodes*. Masing-masing dari ketiga sub-bagian tersebut mendeskripsikan lokasi, ukuran, durasi, tipe, dan metode yang digunakan untuk mengevaluasi lesi. Pada saat evaluasi *follow up*, kriteria hasil dari terapi diinterpretasikan berdasarkan jenis lesi. Kriteria evaluasi sesuai jenis lesi dapat dilihat pada tabel 7.

Setiap protokol terapi memiliki waktu yang berbeda untuk dilakukannya evaluasi, dalam hal ini didefinisikan sebagai *time point response*. Pada tabel 8 & 9 berikutnya dideskripsikan kriteria evaluasi pada setiap *time point*.

Tabel 7. Kriteria evaluasi berdasarkan jenis lesi (Eisenhauer et al., 2008)

Kriteria	Target Lesion	Kriteria	Non-Target Lesion
<i>Complete Response</i> (CR)	Hilangnya seluruh <i>target lesion</i> . Apabila terdapat <i>lymph nodes</i> patologis, maka harus tereduksi yang diukur dengan aksis pendek hingga <10 mm.	<i>Complete Response</i> (CR)	Hilangnya seluruh <i>non-target lesion</i> dan normalnya nilai tumor marker. Seluruh <i>lymph nodes</i> harus non patologis (<10 mm).
<i>Partial Response</i> (PR)	Setidaknya terdapat reduksi diameter <i>target lesion</i> sebesar minimal 30% dari diameter saat evaluasi awal.	Non-CR/Non-PD	Persisten dari satu atau lebih <i>non-target lesion</i> dan/atau menetapnya nilai tumor karker diatas nilai normal.
<i>Progressive Disease</i> (PD)	Setidaknya terdapat peningkatan diameter <i>target lesion</i> sebesar minimal 20% dari diameter saat evaluasi awal.	<i>Progressive Disease</i> (PD)	<i>Unequivocal progression</i> dari <i>non-target lesion</i> .
<i>Stable Disease</i> (SD)	Tidak memenuhi kriteria reduksi diameter lesi PR maupun peningkatan diameter lesi PD.	-	-

Kriteria lesi terukur (*measurable lesion*) adalah:

- Tumor dengan ukuran 10 mm pada hasil CT-scan toraks dengan kontras dengan potongan tipis tidak lebih dari 5 mm.
- Tumor dengan ukuran 20 mm pada hasil foto toraks.

- Keleujar getah bening (KGB) intra toraks dengan konfirmasi *pathologist* ukuran minimal 15 mm pada hasil CT scan dengan kontras dengan potongan tipis tidak lebih dari 5 mm.
- Lesi litik atau campuran litik dan blastik pada tulang hasil *bone scan* atau PET-CT yang dapat terukur.
- Lesi kistik yang dapat diukur 10 mm dengan CT-scan atau 20 mm dengan foto polos (Eisenhauer, 2009; PDPI 2019)

Kriteria lesi tidak terukur (*unmeasurable lesion*) adalah:

- Tumor ukuran kecil dari 10 mm pada hasil CT scan atau kecil dari 20 mm hasil foto toraks.
- Kelenjar getah bening (KGB) terkonfirmasi *pathologist* ukuran kecil 15 mm
- *Truly unmeasurable* lesi adalah lesi leptomeningeal, efusi pleura, efusi pericardial, asites, tumor yang ditemukan ukuran 10 mm dari pemeriksaan fisis tetapi tidak bisa diukur dengan kaliper digolongkan dalam *unmeasurable lesion*.
- Blastik lesi di tulang dari hasil pemeriksaan bone scan atau PET-CT (Eisenhauer, 2009; PDPI 2019).

Tabel 8. Kriteria evaluasi berdasarkan time point response pada pasien dengan target lesion (+/- non target) (Eisenhauer et al., 2008)

<i>Target Lesion</i>	<i>Non-Target Lesion</i>	Lesi baru	<i>Overall response</i>
CR	CR	Tidak	CR
CR	Non-CR/Non-PD	Tidak	PR
CR	<i>Not evaluated</i>	Tidak	PR
PR	Non-PD atau <i>Not all evaluated</i>	Tidak	PR
SD	Non-PD atau <i>Not all evaluated</i>	Tidak	SD
<i>Not all evaluated</i>	Non-PD	Tidak	Tidak dapat
PD	Semua	Ya atau Tidak	dinilai
Semua	PD	Ya atau Tidak	PD
Semua	Semua	Ya atau Tidak	PD

Tabel 9. Kriteria evaluasi berdasarkan time point response pada pasien dengan hanya non-target lesion (Eisenhauer et al., 2008)

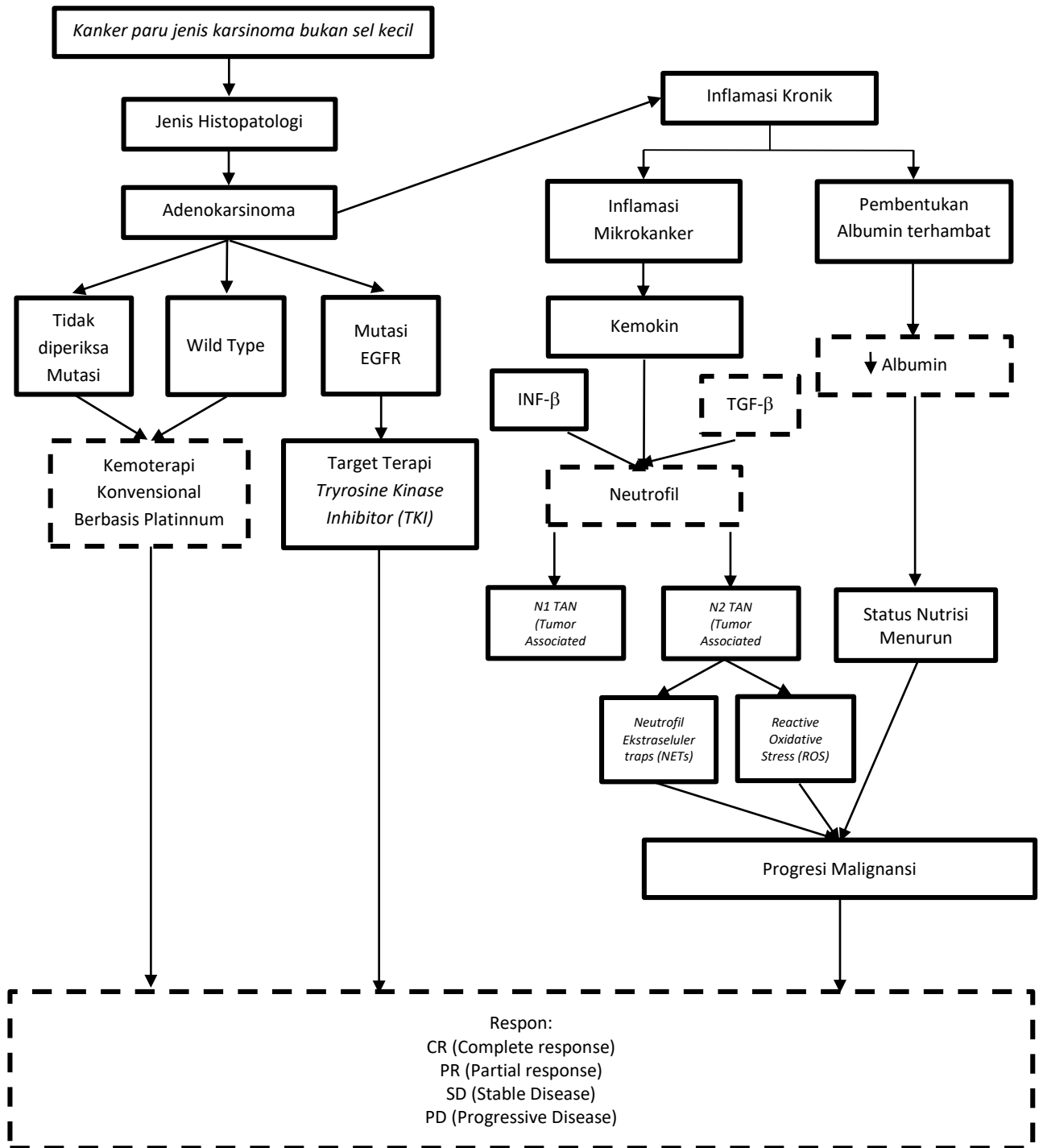
<i>Non-Target Lesion</i>	Lesi baru	<i>Overall response</i>
CR	Tidak	CR
Non-CR/Non-PD	Tidak	Non-CR/Non-PD
<i>Not all evaluated</i>	Tidak	Tidak dapat dinilai
<i>Unequivocal</i> PD	Ya atau Tidak	PD
Semua	Ya	PD

Selanjutnya apabila protokol terapi sudah selesai, dapat dievaluasi hingga didapatkan *best overall response*. *Best overall response* merupakan respon terbaik yang tercatat dari awal terapi hingga terapi selesai. Kriteria *best overall response* dapat dilihat pada tabel 10 (Eisenhauer *et al.*, 2008).

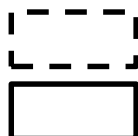
Tabel 10. Kriteria evaluasi berdasarkan best overall response (Eisenhauer *et al.*, 2008)

<i>Overall Response</i> pada evaluasi <i>follow up</i> pertama	<i>Overall Response</i> pada evaluasi <i>follow</i> <i>up</i> waktu tertentu	<i>Best Overall response</i>
CR	CR	CR
CR	PR	SD, PD, atau PR
CR	SD	SD jika memenuhi kriteria minimal dari durasi SD, selebihnya PD
CR	PD	SD jika memenuhi kriteria minimal dari durasi SD, selebihnya PD
CR	NE	SD jika memenuhi kriteria minimal dari durasi SD, selebihnya tidak dapat dinilai
PR	CR	PR
PR	PR	PR
PR	SD	SD
PR	PD	SD jika memenuhi kriteria minimal dari durasi SD, selebihnya PD
PR	Tidak dapat dinilai	SD jika memenuhi kriteria minimal dari durasi SD, selebihnya tidak dapat dinilai
Tidak dapat dinilai	Tidak dapat dinilai	Tidak dapat dinilai

2.6 Kerangka Teori

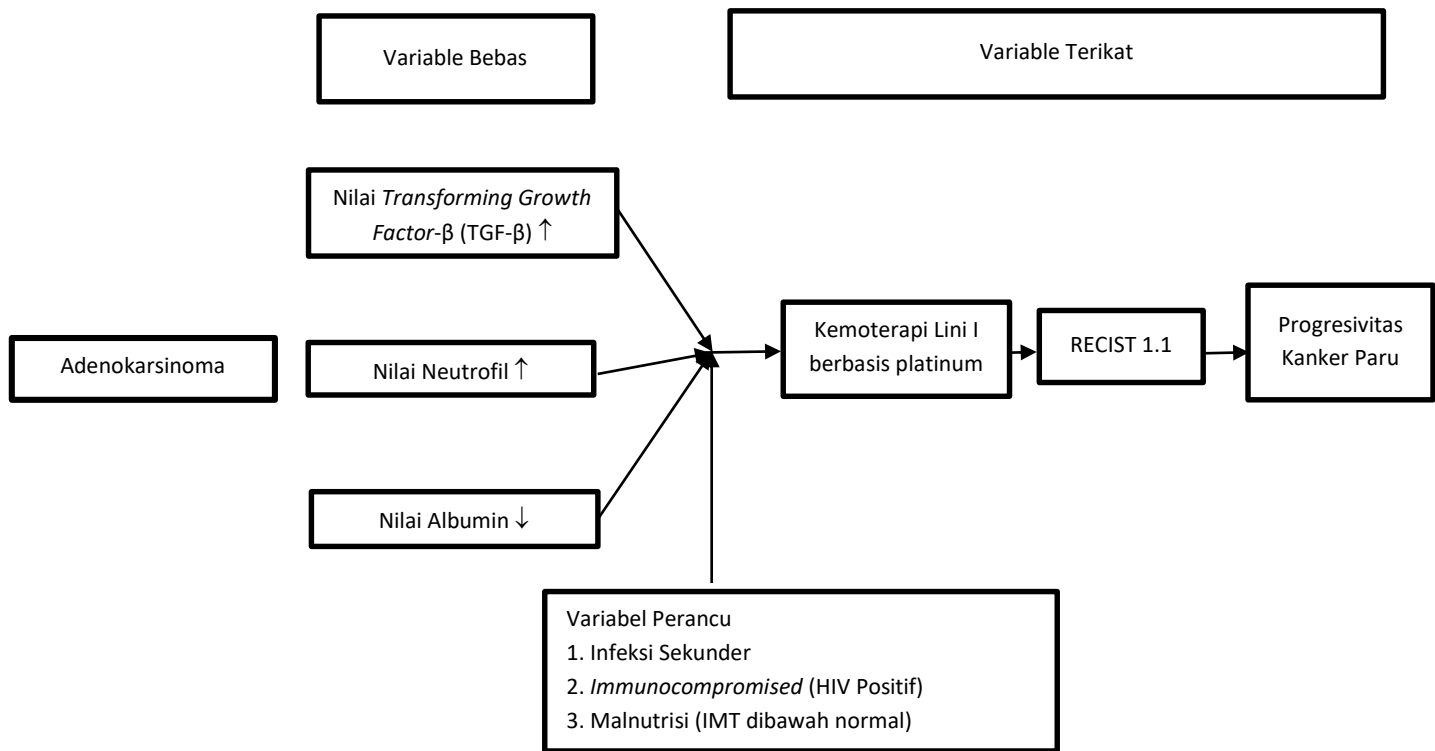


Keterangan :



Gambar 5. Kerangka Teori

2.7 Kerangka Konsep



Gambar 6. Kerangka Konsep

2.8 Hipotesis

H0:

1. Tidak ada hubungan nilai *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) terhadap hasil evaluasi RECIST 1.1 pada pasien adenokarsinoma paru yang mendapatkan kemoterapi lini I berbasis platinum di RSUD Dr H Abdul Moeloek tahun 2024-2025.
2. Tidak ada hubungan nilai Neutrofil terhadap hasil evaluasi RECIST 1.1 pada pasien adenokarsinoma paru yang mendapatkan kemoterapi lini I berbasis platinum di RSUD Dr H Abdul Moeloek tahun 2024-2025.
3. Tidak ada hubungan nilai Albumin terhadap hasil evaluasi RECIST 1.1 pada pasien adenokarsinoma paru yang mendapatkan kemoterapi lini I berbasis platinum di RSUD Dr H Abdul Moeloek tahun 2024-2025.

H1:

1. Terdapat hubungan nilai *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β) terhadap hasil evaluasi RECIST 1.1 pada pasien adenokarsinoma paru yang mendapatkan kemoterapi lini I berbasis platinum di RSUD Dr H Abdul Moeloek tahun 2024-2025.
2. Terdapat hubungan nilai Neutrofil terhadap hasil evaluasi RECIST 1.1 pada pasien adenokarsinoma paru yang mendapatkan kemoterapi lini I berbasis platinum di RSUD Dr H Abdul Moeloek tahun 2024-2025.
3. Terdapat hubungan nilai Albumin terhadap hasil evaluasi RECIST 1.1 pada pasien adenokarsinoma paru yang mendapatkan kemoterapi lini I berbasis platinum di RSUD Dr H Abdul Moeloek tahun 2024-2025.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Jenis penelitian ini adalah analitik observasional dengan rancangan *Observational Cross Sectional*, yaitu melakukan pengukuran nilai *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β), Neutrofil dan Albumin serum sebelum memulai kemoterapi dan menilai hasil evaluasi RECIST 1.1 setelah kemoterapi lini I berbasis platinum.

3.2 Tempat dan Waktu

Penelitian dilakukan di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung, dilaksanakan pada bulan Juli 2024 - Juli 2025.

3.3 Populasi dan Sampel

3.3.1 Populasi

Populasi dalam penelitian ini adalah semua Pasien yang terdiagnosis dengan kanker paru selama periode penelitian dilaksanakan.

3.3.2 Sampel

Pengambilan sampel dilakukan secara *Consecutive Sampling* di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Bandar Lampung selama periode bulan Juli 2024 – Juli 2025. Besaran sampel yang dibutuhkan dengan menggunakan rumus sampel minimal penelitian *Cross Sectional Lemeshow* sebagai berikut (Notoatmodjo, 2018):

$$n = \frac{Z^2 1 - \alpha/2}{d^2} P(1 - P)$$

Keterangan:

n = besar sampel minimal

$Z_{1-\alpha/2}$ = derivat baku α yang ditentukan, jika $\alpha = 0,05$ maka $Z_{1-2\alpha}$
= 1,96

P = proporsi pasien *KPKBSK* = 0,1

D = presisi, ditetapkan 10% = 0,1

Maka: $n = \frac{(1,96)^2}{(0,1)^2} 0,1(0,9) = 34,57$

Jumlah sampel minimal yang dibutuhkan dalam penelitian ini adalah sebanyak 35 orang dengan teknik pengambilan sampel dengan cara *Consecutive Sampling*.

3.3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

1) Kriteria Inklusi

1. Semua pasien yang didiagnosis Adenokarsinoma paru dengan stadium minimal III B diagnosis secara sitologi ataupun histopatologi.
2. Memenuhi syarat kemoterapi (tampilan umum harus $\geq 70-80$ berdasarkan skala karnofsky atau < 2 berdasarkan skala WHO, usia < 70 tahun, Hb ≥ 10 g %, Granulosit $\geq 1.500/\text{mm}^3$, Trombosit $\geq 100.000/\text{mm}^3$, fungsi hati baik dan fungsi ginjal *creatinin clearance* > 60 ml/menit).
3. Bersedia mengikuti penelitian secara tertulis (*informed consent*).
4. Menjalani kemoterapi berbasis platinum lini 1 selama 3 siklus.
5. Memiliki data CT Scan Toraks dengan Kontras *Naive*
6. Memiliki data RECIST 1.1 CT Scan Toraks dengan Kontras Setelah kemoterapi selama 3 siklus.

2) Kriteria Eksklusi

1. Subjek menolak untuk melanjutkan partisipasi.
2. Subjek dalam kondisi terdapat infeksi sekunder.

3. Subjek dengan *imunocompromised* yang dibuktikan dengan hasil pemeriksaan Anti-HIV.
4. Subjek dengan Malnutrisi dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) <18,5 (*Underweight*).

3.4 Pengumpulan Data

Alat pengumpulan data yang digunakan dalam penelitian ini berupa rekam medis, data demografi pasien, hasil jenis tumor, intepretasi *CT Scan Thorax*, dan hasil pemeriksaan darah.

3.4.1 Persiapan Pengumpulan Data

1. Cari data pasien berdasarakan rekam medik (RM).
2. Data yang dikumpulkan berupa :
 - Data demografi meliputi : No. RM, nama, jenis kelamin, dan umur.
 - Lembar *informed consent* kesediaan pasien menjadi subjek penelitian.
 - Data jenis adenokarsinoma berdasarkan hasil dari sitologi atau histopatologi.
 - Data intepretasi CT Scan Torak dengan Kontras *Naive* sebelum kemoterapi
 - Data intepretasi RECIST 1.1 CT Scan Toraks dengan Kontras Setelah kemoterapi selama 3 siklus.

3.4.2 Pengolahan Data

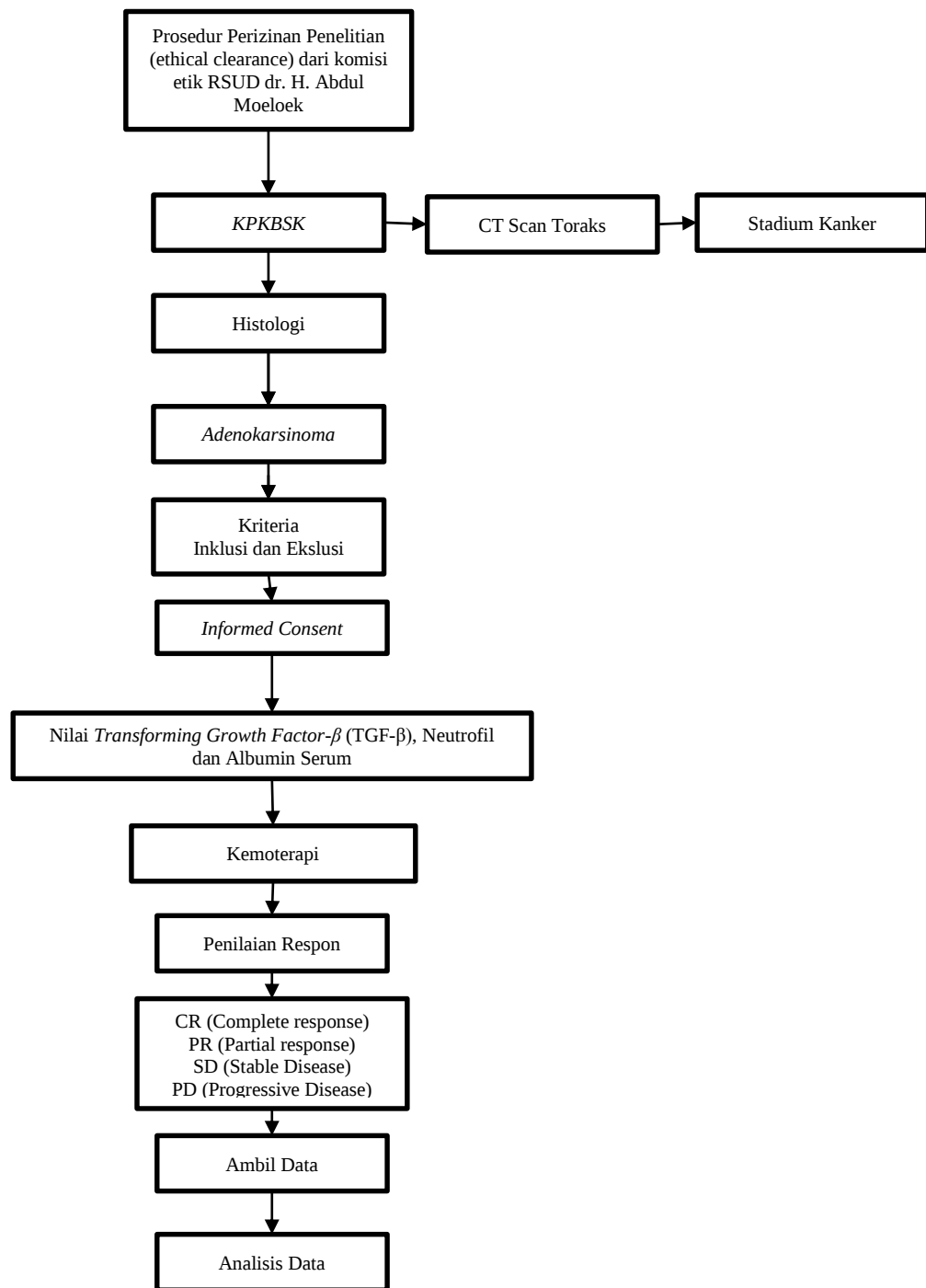
Data yang diperoleh diskriming, data populasi digunakan untuk analisis deskriptif untuk mengetahui profil nilai *Transforming Growth Factor- β* (TGF- β), Neutrofil dan Albumin Serum terhadap Hasil Evaluasi RECIST 1.1 pada adenokarsinoma paru yang mendapat kemoterapi lini 1 berbasis platinum.

3.5 Definisi Operasional

Tabel 11. Definisi Operasional

No	Variabel	Definisi	Cara dan alat ukur	Hasil Ukur	Skala Ukur
1.	<i>Transforming Growth Factor-β</i> (TGF- β)	merupakan protein yang disekresi untuk fungsi sel-sel kebanyakan termasuk untuk mengontrol pertumbuhan sel, proliferasi sel, difrensiasi sel, dan apoptosis.	ELISA	Dalam satuan pg/dl	Numerik
2.	Neutrofil	Neutrofil adalah granulosit dalam sirkulasi yang berperan dalam inflamasi terhadap infeksi dalam tubuh.	Sysmex	Dalam satuan %.	Numerik
3.	Albumin Serum	Albumin serum adalah protein dengan berat molekul sekitar 65.000 Da dan terdiri dari 584 asam amino. Albumin adalah protein plasma yang paling banyak beredar di tubuh manusia.	Data rekam medis	Dalam satuan g/dl.	Numerik
4.	Respon kemoterapi	Evaluasi respon terapi dengan menilai perubahan ukuran tumor pada CT Scan setelah 3x pemberian kemoterapi berdasarkan kriteria RECIST (Schwartz <i>et al.</i>, 2017): 1. <i>Complete response</i>, bila pada evaluate tumor hilang 100% dan keadaan ini menetap lebih dari 4 minggu. 2. <i>Partial response</i>, bila pengurangan ukuran tumor > 50% tetapi < 100%. 3. <i>Stable Disease</i>, bila ukuran tumor tidak berubah atau mengecil > 25% tetapi < 50% 4. <i>Progressive Disease</i>, Bila terjadi penambahan ukuran tumor > 25% atau muncul tumor/ lesin baru di paru atau di tempat lain	Data rekam medis	1. CR (<i>Complete response</i>) 2. PR (<i>Partial response</i>) 3. SD (<i>Stable Disease</i>) 4. PD (<i>Progressive Disease</i>)	Ordinal

3.6 Alur Kerja Penelitian



Gambar 7. Bagan Alur Kerja Penelitian

3.7 Analisis Data

Pengolahan data adalah satu proses dalam memperoleh data ringkasan dengan menggunakan cara-cara dengan rumus-rumus tertentu, data akan diolah menggunakan program software pengolahan data statistik. Setelah data dikumpulkan selanjutnya akan dilakukan:

1. *Editing*, yaitu langkah yang dilakukan untuk memiliki kembali data-data yang telah diperoleh. Karena kemungkinan data yang masuk tidak logis dan meragukan.
2. *Coding*, yaitu usaha mengklasifikasikan jawaban-jawaban para responden yang menjadi sumber data menurut macam-macamnya atau kelompoknya. Klasifikasi ini dilakukan dengan cara memberi tanda pada masing-masing jawaban itu dengan tanda-tanda tertentu.
3. *Entry*, merupakan suatu kegiatan memasukkan data ke dalam komputer.
4. Verifikasi, melakukan pemeriksaan secara visual terhadap data yang telah dimasukkan ke komputer.

Sedangkan analisis dapat dilakukan secara bertahap meliputi analisis univariat dan bivariat sebagai berikut:

1. Analisis Univariat

Analisis univariat ini dilakukan untuk memperoleh deskripsi pada masing-masing variabel tidak terikat maupun variabel terikat.

2. Analisis Bivariat

Analisis bivariat berfungsi untuk mendeskripsikan hubungan antara variabel bebas dan variabel terikat. Analisis ini juga digunakan untuk membuktikan hipotesis dari penelitian ini. Analisis bivariat yang digunakan pada penelitian ini adalah *One Way Anova*, *Korelasi Pearson*, *independent t test*, *Chi Square*, dan *Regresi Logistic*. Kriteria penerimaan uji hipotesis diimplementasikan dengan melihat nilai p dan jika hasil uji statistik diperoleh nilai $p < 0,05$ maka penelitian dianggap bermakna.

3.8 Etika Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan dengan izin dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Lampung dengan nomor surat 1818/UN26.18/PP.05.02.00/2023. Etika penelitian tersebut meliputi:

1. Menghormati orang (*respect for person*). Peneliti harus menghormati semua keputusan subjek penelitian. Semua keputusan yang diambil bersifat sukarela
2. Manfaat (*beneficence*). Penelitian yang dilakukan harus memberikan manfaat kepada peneliti, responden, dan lingkungan. Dengan mengikuti penelitian ini subjek penelitian mendapat informasi mengenai keadaan penyakit paru dan status kesehatan.
3. Tidak membahayakan (*nonmaleficence*). Pada penelitian ini tidak ada tindakan invasif yang dapat membahayakan subjek penelitian
4. Berkeadilan (*justice*). Prinsip ini menghendaki semua subjek penelitian diperlakukan dengan baik. Subjek penelitian mendapatkan penjelasan yang sama secara jelas mengenai penelitian yang akan dilakukan. Calon subjek penelitian yang tidak layak untuk mengikuti penelitian tidak akan diikutsertakan dalam penelitian.

3.9 Jadwal Penelitian

Tabel 12. Jadwal Penelitian

No	Kegiatan	Bulan dan Tahun			
		Juli 2024-Juli 2025	Juli 2025	September 2025	September 2025
1	Bimbingan judul penelitian				
2	Bimbingan proposal penelitian				
3	Surat Etik				
4	Seminar proposal tesis				
5	Revisi tesis				
6	Pelaksanaan penelitian				
7	Analisis hasil				
8	Bimbingan hasil penelitian				
9	Sidang tesis				

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

1. Karakteristik pasien dari 35 populasi sampel dengan populasi terbanyak 65.7% pada kelompok usia 45-59 tahun, 31.4% pada kelompok usia >60 tahun dan hanya ada 2.9% pada kelompok usia 20-44 tahun.
2. Berdasarkan jenis kelamin populasi laki-laki pada keseluruhan sampel lebih dominan dibandingkan dengan populasi wanita. Persentase laki-laki menunjukkan angka 68.57%, namun dari hasil analisis statistik tidak menunjukkan hubungan antara jenis kelamin dengan perbaikan evaluasi RECIST 1.1 (p-value 0.903).
3. Nilai *Transforming Growth Factor Beta* (TGF- β) memiliki hubungan yang bermakna terhadap RECIST 1.1 pasien adenokarsinoma paru yang mendapatkan kemoterapi dengan signifikansi 0.019 (p-value <005). Pada perhitungan probabilitas sebagai prediktor evaluasi juga menunjukkan signifikansi sehingga memungkinkan digunakan sebagai prediktor.
4. Nilai Neutrofil memiliki hubungan yang bermakna terhadap RECIST 1.1 pasien adenokarsinoma paru yang mendapatkan kemoterapi dengan signifikansi -0.011 (p-value <005).
5. Nilai Albumin memiliki hubungan yang bermakna terhadap RECIST 1.1 pasien adenokarsinoma paru yang mendapatkan kemoterapi dengan signifikansi 0.024 (p-value <005). Pada perhitungan probabilitas sebagai prediktor evaluasi juga menunjukkan signifikansi sehingga memungkinkan digunakan sebagai prediktor.

6.2 Saran

1. Perlu dipertimbangkan pemeriksaan mutasi seperti ALK dan EGFR maupun pemeriksaan *Immune Check Point Inhibitor* seperti PDL-1 untuk menilai perbedaan dengan penggunaan modalitas terapi selain kemoterapi.
2. Penelitian ini bisa dikembangkan dengan melihat perkembangan pasien lebih lama sehingga dapat melihat Hubungan TGF Beta terhadap *Overall Survival* dan *Progression Free Survival* pasien kanker paru.
3. Perlu penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar lagi untuk dapat menjadikan parameter pada penelitian ini sebagai prediktor pasien kanker paru.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahyati, S. N., Oktaviyanti, I. K. dan Yuliana, I. 2019. Hubungan Jenis Kelamin dan Riwayat Merokok dengan Mutasi Gen EGFR Kanker Paru Tipe Adenokarsinoma. *Jurnal Homeostasis*. 2(1), hal. 1–8.
- Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of Non-Small Cell Lung Cancer. *Lung*. 2020 Dec;198(6):897-907.
- Akhtar N, Bansal JG. Risk factors of Lung Cancer in nonsmoker. *Curr Probl Cancer*. 2017;41(5).
- Amin, M. B., Greene, F. L., Edge, S. B., Compton, C. C., Gershenwald, J. E., Brookland, R. K., et al. 2017. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more ‘personalized’ approach to cancer staging. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 67(2), hal. 93–99.
- Andayani, N., & Arliny, Y. (2024). The Correlation of Neutrophil-Lymphocyte Ratio (NLR) and the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) in Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patient. *Indonesian Journal of Cancer*, 18(3), 317-321.
- Artigas A, Wernerman J, Arroyo V, Vincent JL, Levy M. 2016. Role of albumin in diseases associated with severe systemic inflammation: Pathophysiologic and clinical evidence in sepsis and in decompensated cirrhosis. *J Crit Care*. 2016. 33:62-70.
- Arumsari, D., Martini, S., Artanti, K. D., Widati, S. 2019. the Description of Smoking Degree Based on Brinkman Index in Patients With Lung Cancer. *Jurnal Berkala Epidemiologi*. 7(3), hal. 249.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. 2018. Riset Kesehatan Dasar. Jakarta: Kemenkes RI.
- Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2020;41(1):1-24.

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6): 394-424.
- Cersosimo, R. J. 2002. Lung cancer: A review. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 59(7), hal. 611–642.
- Chang R, Holcomb JB. 2016. Choice of fluid therapy in the initial management of sepsis, severe sepsis, and septic shock. 2016. 46(1): 17–26.
- Chen S, Yan H, Du J, Li J, Shen B, Ying H, et al. 2018. Prognostic significance of preresection albumin/fibrinogen ratio in patients with non-small cell lung cancer: a propensity score matching analysis. *Clin Chim Acta*. 482:203–8.
- Clinical Lung Cancer Genome Project. 2013. A genomics-based classification of human lung tumors. *Sci Transl Med*.
- Dahlan, M. S. 2014. Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan. 6 ed. Diedit oleh W. Kurniawan. Jakarta: Epidemiologi Indonesia.
- Detsky AS, Baker JP, Mendelson RA, Wolman SL, Wesson DE, Jeejeebhoy KN. 1984. Evaluating the accuracy of nutritional assessment techniques applied to hospitalized patients: methodology and comparisons. *JPEN J Parenter Enteral Nutrition*. 8:153-159.
- Detterbeck, F. C. 2018. The eighth edition TNM stage classification for lung cancer: What does it mean on main street. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 155(1), hal. 356–359.
- Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017 Jan;151(1):193-203.
- Dewi, M. 2017. Sebaran Kanker di Indonesia, Riset Kesehatan Dasar 2007. *EWIIndonesian Journal of Cancer*. 11(1), hal. 1–8.
- Diem M, Ergin A, Mu X. Spectral histopathology of the lung: A review of two large studies. *J Biophotonics*. 2019;12(9).
- Ding, Tze-en & Thomson, Findlay & Stratton, Cory & Cumming, Kirsten & Barrie, Colin & MacLennan, Kirsty & Evans, Tamasin & Campbell, Sorchia & Tufail, Aisha & Mackean, Melanie & Phillips, Iain & Stares, Mark. 2021. Scottish Immunotherapy Prognostic Score: biomarker of systemic inflammation predicts response to first-line pembrolizumab for metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*.

- Duma N, Santana-Davila R, Molina JR. Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Screening, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2019 Aug;94(8):1623-1640.
- Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R. et al. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer.* 45(2), hal. 228–247.
- Falanga, A., Marchetti, M. dan Vignoli, A. 2013. Coagulation and cancer: Biological and clinical aspects. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 11(2), hal. 223–233.
- Faot NE, Pradjoko I. 2017. Rasio Neutrofil-Limfosit Sebelum Kemoterapi dan Respons Obyektif Kemoterapi Pasien Kanker Paru dengan Kemoterapi Berbasis Platinum. *Jurnal Respirologi Indonesia.* 37(4):293-8
- Fleishman JA. Tobacco and Lung Cancer: An Addiction to Money. *Ann Thorac Surg.* 2019 Jun;107(6):1589-1591.
- Fransiska TYS, Jordy O, Retno ASS, Via Y. Gambaran Progresivitas dan prognosis pada pasien kanker paru di RSUD Dr. H. Abdul Moeloek Provinsi Lampung tahun 2018-2021. *Medula.* 2022;12(2):336-41.
- Friendlander, A. H. dan Ettinger, R. L. 2009. Editorial: Karnofsky performance status scale. *Special Care in Dentistry.* 29(4), hal. 147–148.
- Galli SJ, Borregaard N, Wynn TA. Phenotypic and functional plasticity of cells of innate immunity: macrophages, mast cells and neutrophils. *Nat Immunol.* (2011) 12:1035–44.
- Ge, L. P., Li, J., Bao, Q. L., Chen, P., Jiang, Q., Zhu, L. R.. 2015. Prognostic and predictive value of plasma D-dimer in advanced non-small cell lung cancer patients undergoing first-line chemotherapy. *Clinical and Translational Oncology.* 17(1), hal. 57–64.
- Gironés, R., López P., Chulvi R., Cañabate M., Dolores T.M. 2015. Ten years of lung cancer in a single center: gender, histology, stage and survival. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment.* 1(3), hal. 201.
- GLOBOCAN. 2018. Cancer today. International Agency for Research on Cancer.<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/360-indonesia-fact-sheets.pdf>.

- González-Santiago, A., Mendoza-Topete, L., Sánchez-Llamas, F., Troyo-Sanromán, R., & Gurrola-Díaz, C. (2011). TGF- β 1 serum concentration as a complementary diagnostic biomarker of lung cancer: establishment of a cut-point value. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 25.
- Guarga, L., Ameijide, A., Marcos-Gragera, R., Carulla, M., Delgadillo, J., Borrás, J., & Galceran, J. (2021). Trends in lung cancer incidence by age, sex and histology from 2012 to 2025 in Catalonia (Spain). *Scientific Reports*, 11.
- Guo J., Gao, Y., Gong, Z., Dong, P., Mao, Y., Li, F., et al. 2021. Plasma D-Dimer Level Correlates with Age, Metastasis, Recurrence, Tumor-Node-Metastasis Classification (TNM), and Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients. *BioMed Research International*.
- Guo D, Li M, Chen D, Jing W, Zhu H, Fu L, Kong L, Yue J, Yu J. 2019. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is superior to platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor in advanced non-small-cell lung cancer treated with first-line platinum-based chemotherapy. *Future Oncol*. 15(6):625-635.
- Gupta D, Lis CG. 2010. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutr J*. 22:9:69.
- Hao, Y., Baker, D., & Dijke, T. (2019). TGF- β -Mediated Epithelial-Mesenchymal Transition and Cancer Metastasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20.
- Herth, F. J. F. dan Eberhardt, R. 2010. Flexible Bronchoscopy and its Role in the Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinics in Chest Medicine*. 31(1), hal. 87–100.
- Hirsch, F. R., Spreatico A., Novello S., Wood M.D., Simms L., Papotti M. 2008. The prognostic and predictive role of histology in advanced non-small cell lung cancer: A literature review. *Journal of Thoracic Oncology*. 3(12), hal. 1468–1481.
- Hoang, T., Dahlberg S.E., Schiller J.H., Johnson D.H. 2013. Does Histology Predict Survival of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Platin-Based Chemotherapy? An Analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group Study E1594. *Lung Cancer*. 81(1), hal. 47–52.
- Howington, J. A., Blum, M. G., Chang, A. C., Balekian, A. A., Murthy, S. C. 2013. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. hal. e278S-e313S.

- Ikeda S, Yoshioka H, Ikeo S, Morita M, Sone N, Niwa T, Nishiyama A, Yokoyama T, Sekine A, Ogura T, Ishida T. 2017. Serum albumin level as a potential marker for deciding chemotherapy or best supportive care in elderly, advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status. *BMC Cancer*. 28:17(1):797.
- Inage T, Nakajima T, Yoshino I, Yasufuku K. Early Lung Cancer Detection. *Clin Chest Med*. 2018 Mar;39(1):45-55.
- Inal, T., Anar, C., Polat, G., Ünsal, I., Halilçolar, H. 2015. The prognostic value of D-dimer in lung cancer. *Clinical Respiratory Journal*. 9(3), hal. 305–313.
- Inamura, K. 2017. Lung cancer: understanding its molecular pathology and the 2015 WHO classification. *Frontiers in Oncology*. hal. 1–7.
- Inanc M., Er, O., Karaca H., Berk V., Ozkan M., Dikilitas M., Elmali F. 2013. D-dimer is a marker of response to chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of B.U.ON*. 18(2), hal. 391–397.
- Jensen T, Kierulf P, Sandset PM, Klingenberg O, Joo GB, Godal HC, et al. 2007. Fibrinogen and fibrin induce synthesis of proinflammatory cytokines from isolated peripheral blood mononuclear cells. *Thromb Haemost*. 97(5):822–9.
- Jusuf, A., Wibawanto, A., Icksan, A. G., Syahrudin, E., Juniarti, Sutjahjo, E. 2018. *Kanker Paru KPKBSK 2015*. 2015. Diedit oleh Elisna Syahrudin dan A. Jusuf. Jakarta: UI Press.
- Kim, J. dan Bae, J. S. 2016. Tumor-associated macrophages and neutroflils in tumor microenvironment. *Mediators of Inflammation*, 2016.
- Kim, B., Malek, E., Choi, S., Ignatz-Hoover, J., & Driscoll, J. (2021). Novel therapies emerging in oncology to target the TGF- β pathway. *Journal of Hematology & Oncology*, 14.
- Komite Penanggulangan Kanker Nasional. 2015. *Panduan Penatalaksanaan Kanker Paru*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, hal. 1–47.
- Komite Penanggulangan Kanker Nasional. 2017. *Pedoman Naional Pelayanan Kedokteran Kanker Paru*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Komurcuoglu, B., Ulusoy, S., Gayaf, M., Guler, A., Ozden, E. 2011. Prognostic value of plasma D-dimer levels in lung carcinoma. *Tumori*. hal. 743–748.

- Komite Penanggulangan Kanker Nasional. 2017. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Paru - Kanker Paru. Jakarta.
- Kowalski-Saunders PW, Winwood PJ, Arthur MJ, Wright R. 1992. Reversible inhibition of albumin production by rat hepatocytes maintained on a laminin-rich gel (Engelbreth-Holm-Swarm) in response to secretory products of Kupffer cells and cytokines. *Hepatology*. 16: 733-741
- Kristianto, F., Setyawan, U., & Erawati, D. (2024). Correlation Between Changes in NLR Value and RECIST among Lung Cancer Patients at Saiful Anwar Malang Hospital. *Respiratory Science*.
- Lee, VWY., Schwander, B., Lee, VHF. 2014. Effectiveness and cost-effectiveness of erlotinib versus gefitinib in first-line treatment of epidermal growth factor receptor activating mutation-positive non-small-cell lung cancer patients, *Hong Kong Medical Journal*, 20(3): 178-186
- Long K, Suresh K. Pulmonary toxicity of systemic lung cancer therapy. *Respirology*. 2020 Nov;25 Suppl 2:72-79. doi: 10.1111/resp.13915. Epub 2020.
- Lorente, D., Mateo, J., Templeton, A., Zafeiriou, Z., Bianchini, D., Ferraldeschi, R., Bahl, A., Shen, L., Su, Z., Sartor, O., & Bono, J. (2015). Baseline neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is associated with survival and response to treatment with second-line chemotherapy for advanced prostate cancer independent of baseline steroid use.. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*, 26 4, 750-5.
- Masucci Maria Teresa, Minopoli Michele, Carriero Maria Vincenza. 2019. Tumor Associated Neutrophils. Their Role in Tumorigenesis, Metastasis, Prognosis and Therapy :Frontiers in Oncology: Volume 9.
- Maus, M. K. H., Mack P. C., Astrow S. H., Stephens C. L., Zeger G. D., Grimminger P. P., et al. 2013. Histology-related associations of ERCC1, RRM1, and TS biomarkers in patients with non-small-cell lung cancer: Implications for therapy. *Journal of Thoracic Oncology*. 8(5), hal. 582–586.
- Mbeje NP, Ginindza T, Jafta N. Epidemiological Study of Risk Factors for Lung Cancer in KwaZulu-Natal, South Africa. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 May 31;19(11):6752.
- McMillan DC. 2009. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 12(3): 223–226.

- McMillan DC, Preston T, Watson WS, Simpson JM, Fearon KC, Shenkin A, Burns HJ, McArdle CS. 1984. Relationship between weight loss, reduction of body cell mass and inflammatory response in patients with cancer. *Br J Surg*. 81: 1011-1014.
- McMillan DC, Scott HR, Watson WS, Preston T, Milroy R, McArdle CS. 1998. Longitudinal study of body cell mass depletion and the inflammatory response in cancer patients. *Nutr Cancer*. 31: 101-105.
- Moman RN, Gupta N, Varacallo M. Physiology, Albumin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung Cancer. *Med Clin North Am*. 2019 May;103(3):463-473. doi: 10.1016/j.mcna.2018.12.006.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). 2022. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Fort Washington, PA: nccn.
- Ning J, Ge T, Jiang M, Jia K, Wang L, Li W, Chen B, Liu Y, Wang H, Zhao S, He Y. Early diagnosis of lung cancer: which is the optimal choice? *Aging (Albany NY)*. 2021 Feb 11;13(4):6214-6227.
- Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug 12;22(16):8661.
- Notoatmodjo, S. 2018. Metodologi Penelitian Kesehatan. 3 ed. Diedit oleh S. Notoatmodjo. Jakarta: Rineka Cipta.
- Ono T, Igawa S, Kurahayashi S, Okuma Y, Sugimoto A, Kusuhara S, Ozawa T, Fukui T, Sasaki J, Mitsufuji H, Yokoba M, Kubota M, Katagiri M, Naoki K. 2020. Impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with EGFR-mutant KPBBSK treated with tyrosine kinase inhibitors. *Invest New Drugs*. 38(3):885-893.
- Ost, D. E., Yeung, S. C. J., Tanoue, L. T., Gould, M. K. 2013. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. hal. 121–141.
- Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). 2019. Pedoman Penstagingan Dan Pengevaluasian Hasil Terapi Di Indonesia. Jakarta.
- Prasad KT, Kaur H, Muthu V, Aggarwal AN, Behera D, Singh N. Interconversion of two commonly used performance tools: An analysis of 5844 paired assessments in 1501 lung cancer patients. *World J Clin Oncol*. 2018;9(7):140-147.

- Petrella, B., Armstrong, D., & Vincenti, M. (2012). Interleukin-1 beta and transforming growth factor-beta 3 cooperate to activate matrix metalloproteinase expression and invasiveness in A549 lung adenocarcinoma cells.. *Cancer letters*, 325 2, 220-6.
- Ramundo, V., Palazzo, M. L., & Aldieri, E. (2023). TGF- β as Predictive Marker and Pharmacological Target in Lung Cancer Approach. *Cancers*, 15(8), 2295.
- Rejeki, M. dan Pratiwi, E. N. 2020. Diagnosis dan Prognosis Kanker Paru, Probabilitas Metastasis dan Upaya Prevensinya. *Proceeding of The URECOL*. hal. 73–78.
- Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jan 14;7(1):3.
- Samet JM. Carcinogenesis and lung cancer: 70 years of progress and more to come. *Carcinogenesis*. 2020;41(10):1309-1317.
- Schabath, M. B. dan Cote, M. L. 2019. Cancer progress and priorities: Lung cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 28(10), hal. 1563–1579.
- S Schwartz, L. H., Litière, S., Vries, E. D., Ford, R., Gwyther, S., Mandrekar, S. 2017. RECIST 1.1 – Update and Clarification: From the RECIST Committee. *Eur J Cancer*. 289–290, hal. vii.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. et al. 2021. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 71(3), hal. 209–249.
- Stares M, Ding TE, Stratton C, Thomson F, Baxter M, Cagney H, Cumming K, Swan A, Ross F, Barrie C, MacLennan K, Campbell S, Evans T, Tufail A, Harrow S, Lord H, Laird B, MacKean M, Phillips I. 2022. Biomarkers of systemic inflammation predict survival with first-line immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer. *ESMO Open*. 7(2):100445.
- Stares M, Swan A, Cumming K, Ding TE, Leach J, Stratton C, Thomson F, Barrie C, MacLennan K, Campbell S, Evans T, Tufail A, Harrow S, MacKean M, Phillips I. 2021. Hypoalbuminaemia as a Prognostic Biomarker of First-Line Treatment Resistance in Metastatic Non-small Cell Lung Cancer. *Front Nutr*. 1;8:734735.
- Tandrian, C, Purnamawati, Sumbayak, E. M., Kertadjaja, W. 2020. Analisis Kejadian Kanker Paru Primer di Indonesia pada Tahun 2014-2019. *Jurnal Kedokteran Meditek*. hal. 164–172.

- Tazelaar, H. D. 2022. Pathology of lung malignancies, Uptodate. Tersedia pada: <https://www.uptodate.com/contents/pathology-of-lung-malignancies>
- Tse LA, Wang F, Wong MC, Au JS, Yu IT. Risk assessment and prediction for lung cancer among Hong Kong Chinese men. *BMC Cancer*. 2022;22(1):585.
- Wang S, Zimmermann S, Parikh K, Mansfield AS, Adjei AA. Current Diagnosis and Management of Small-Cell Lung Cancer. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(8):1599-1622.
- Wang Y, Zou S, Zhao Z, Liu P, Ke C, Xu S. New insights into small-cell lung cancer development and therapy. *Cell Biol Int*. 2020 Aug;44(8):1564-1576.
- WHO. 2021a. Cancer, Word Health Organization. Tersedia pada: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> (Diakses: 20 Maret 2022).
- WHO. 2021b. Thoracic Tumours. In: WHO Classification of Tumours. IARC Publications, 5.
- WHO. 2021c. Tobacco, Word Health Organization. Tersedia pada: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
- Woodard GA, Jones KD, Jablons DM. Lung Cancer Staging and Prognosis. *Cancer Treat Res*. 2016;170:47-75.
- Wu, X., Zhao, J., Yang, L., Nie, X., Wang, Z., Zhang, P., Li, C., Hu, X., Tang, M., Yi, Y., Du, X., Xia, X., Guan, Y., Yu, Z., Gu, W., Quan, X., Li, L., & Shi, H. (2022). Next-generation Sequencing Reveals Age-dependent Genetic Underpinnings in Lung adenocarcinoma. *Journal of Cancer*, 13, 1565 - 1572.
- Xiong S, Dong L, Cheng L. 2021. Neutrofilis in cancer carcinogenesis and metastasis. *J Hematol Oncol*. 21:14(1):173..
- Ying, J., Zhou, D., Gu, T. et al. 2019. Pretreatment albumin/fibrinogen ratio as a promising predictor for the survival of advanced non small-cell lung cancer patients undergoing first-line platinum-based chemotherapy. *BMC Cancer*
- Yun NK, Rouhani SJ, Bestvina CM, Ritz EM, Gilmore BA, Tarhoni I, Borgia JA, Batus M, Bonomi PD, Fidler MJ. 2021. Neutrofil-to-Lymphocyte Ratio Is a Predictive Biomarker in Patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (KPKBSK) Treated with Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Therapy. *Cancers (Basel)*. 13(6):1426

- Zhang, C., Gao, M., Jiang, X., Pan, X., Zhang, X., Li, Y., Shen, Q., Chen, Y., & Pang, B. (2023). Research progress and value of albumin-related inflammatory markers in the prognosis of non-small cell lung cancer: a review of clinical evidence. *Annals of Medicine*, 55, 1294 - 1307.
- Zhang, L., Li, X., Wang, Z., Zhang, Z., Zhang, L., Liu, Z., Zhang, L., Wang, S., Khorobrykh, T., He, M., & Xiao, J. (2024). Albumin-to-D-dimer ratios: A novel prognostic factor for evaluating first-line chemotherapy efficacy in advanced lung adenocarcinoma patients.. *Neoplasma*, 71 1, 77-87 .
- Zhang Q, Zhu B, Li Y. 2017. Resolution of Cancer-Promoting Inflammation: A New Approach for Anticancer Therapy. *Front Immunol.* 2:8:71
- Zheng, M. 2016. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 25(3), hal. 447–468.
- Zitvogel L, Pietrocola F, Kroemer G. 2017. Nutrition, inflammation and cancer. *Nat Immunol.* 19;18(8):843-850.