

Periode : Ganjil
Tahun : 2023-2024
Skema Penelitian : Mandiri

**LAPORAN AKHIR
PENELITIAN DASAR**

**JUDUL
POLIMORFISME GENETIK PADA PASIEN KANKER PARU DI
INDONESIA: PROSES MENUJU PENDEKATAN PENGOBATAN
MODERN**



TIM PENGUSUL:

Ketua Tim : Nadiya Nurul Afifah

NIDN

**Lembar Pengesahan Laporan Akhir
Program Penelitian
Universitas Esa Unggul**

1. Judul Kegiatan Penelitian : POLIMORFISME GENETIK PADA PASIEN KANKER PARU DI INDONESIA :
PROSES MENUJU PENDEKATAN PENGOBATAN MODERN
2. Nama Mitra Sasaran :
3. Ketua Tim
 - a. Nama Lengkap : Dr. NADIYA NURUL AFIFAH, S.Farm., M.Farm., Apt.
 - b. NIDN : 0323069402
 - c. Jabatan Fungsional : Tenaga Pengajar
 - d. Fakultas/ Program Studi : Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan/ Fikes/Program Studi Farmasi
 - e. Bidang Keahlian : ILMU FARMASI
 - f. Nomor Telepon/ HP : 085697744470
 - g. Email : nadiya.nurul@esaunggul.ac.id
4. Jumlah Anggota Dosen : -
5. Jumlah Anggota Mahasiswa : -
6. Lokasi Kegiatan Mitra
 - Alamat
 - Kabupaten/ Kota
 - Provinsi
7. Periode/ Waktu Kegiatan : 1 Oktober 2024 s/d 24 Februari 2025
8. Luaran yang Dihasilkan : Jurnal Nasional terakreditasi Sinta 2
9. Usulan/ Realisasi Anggaran
 - a. Dana Mandiri :
 - b. Sumber Dana Lain (1) :

Jakarta,
Ketua Peneliti,



(Dr. NADIYA NURUL AFIFAH, S.Farm.,
M.Farm., Apt.)
NIDN/K. 0323069402

Menyetujui,
Dekan Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan

Mengetahui,
Ketua Lembaga Penelitian dan Pengabdian
Masyarakat Universitas Esa Unggul



(Prof. Dr. APRILITA RINA YANTI EFF,
M.Biomed, Apt)
NIP/NIK. 215020572

(LARAS SITOAYU, S.Gz, M.K.M)
NIK. 215080596

IDENTITAS DAN URAIAN UMUM

1. Judul Penelitian : **POLIMORFISME GENETIK PADA PASIEN KANKER PARU DI INDONESIA : PROSES MENUJU PENDEKATAN PENGOBATAN MODERN**

2. Tim Peneliti

No	Nama	Jabatan	Bidang Keahlian	Instansi Asal	Alokasi Waktu (jam/minggu)
1	Nadiya Nurul Afifah	Ketua	Ilmu Farmasi	Universitas Esa Unggul	

3. Objek Penelitian (jenis material yang akan diteliti dan segi penelitian):

Objek pada penelitian ini adalah

4. Masa Pelaksanaan

Mulai : Oktober tahun : 2024

Berakhir : Februari tahun : 2025

5. Usulan Biaya: Tahun ke-1 : 20.000.000

6. Lokasi Penelitian (lab/studio/lapangan): laboratorium farmasi

7. Instansi lain yang terlibat (jika ada, dan uraikan apa kontribusinya)

Tidak ada

8. Temuan yang ditargetkan (produk atau masukan untuk kebijakan): masukan untuk kebijakan dalam pemilihan jenis kemoterapi untuk KPKBSK

9. Kontribusi mendasar pada suatu bidang ilmu Pengembangan algoritma terapi KPKSBK berdasarkan pendekatan *personalized medicine*

Jurnal ilmiah yang menjadi sasaran:

Indeks: Sinta 2

Tahun : 2025

Luaran HKI: Pamflet Edukasi KPKBSK

DAFTAR ISI

Halaman Judul.....	i
Halaman Pengesahan Laporan Kemajuan	1
IDENTITAS DAN URAIAN UMUM	3
DAFTAR ISI	4
DAFTAR TIM PELAKSANA DAN TUGAS	5
BAB I	6
PENDAHULUAN	6
BAB II.....	9
RENSTRA DAN PETA JALAN PENELITIAN PERGURUAN TINGGI	9
BAB III	10
TINJAUAN PUSTAKA DAN LANDASAN TEORI.....	10
BAB IV.....	13
METODE PENELITIAN.....	13
A. Deskripsi Data	16
B. Uji Prasyarat Data	10
C. Pengujian Hipotesis.....	10
A. Pembahasan Hasil Penelitian.....	11
B. Keterbatasan Penelitian	5
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	6
A. KESIMPULAN.....	6
B. SARAN.....	6
BAB VIII.....	7
BIAYA DAN JADWAL PENELITIAN.....	7
Lampiran	

DAFTAR TIM PELAKSANA DAN TUGAS

1. Ketua Pelaksana
Nama : Dr. Nadiya Nurul Afifah, S.Farm., M.Farm., Apt.
NIDN :
Jabatan Fungsional :
Fakultas/ Prodi : Ilmu-ilmu Kesehatan/ Farmasi
Tugas : Bertanggung jawab terhadap pembuatan proposal, pelaksanaan riset, mengolah data dan menyusun laporan akhir, membuat pertanggung-jawaban keuangan, menyusun publikasi

BAB I

PENDAHULUAN

1. Latar Belakang

Kanker paru *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) merupakan kanker dengan tingkat persentase yang tinggi, kelangsungan hidup yang rendah akibat terlambatnya diagnosis dan penundaan pengobatan serta efektivitas kemoterapi *platinum-based* (ex : *cisplatin*, *carboplatin* dan *oxaliplatin*). Tanggapan terhadap kemoterapi *platinum-based* dipengaruhi oleh polimorfisme genetik pada gen yang mempengaruhi mekanisme farmakokinetik dan farmakodinamik. Penelitian ini berfokus pada identifikasi polimorfisme pada gen ERCC2 dan ERCC1 yang berperan dalam farmakodinamik platinum serta pengaruhnya terhadap respons kemoterapi. Penelitian ini melibatkan 23 pasien NSCLC yang dilakukan di Rumah Sakit Paru Dr. H.A. Rotinsulu di Bandung. Data polimorfisme diperoleh melalui analisis genotipe dengan menggunakan metode sekuensing dari sampel darah lengkap pasien, efektivitas kemoterapi dinilai berdasarkan dengan mengevaluasi respons kemoterapi menggunakan metode RECIST 1.1 dan prediksi respons radiologi serta faktor prognosis ditentukan melalui kadar CYFRA 21-1.

2. Permasalahan

Pengobatan kanker paru jenis NSCLC tetap dilakukan kemoterapi *platinum-based*, tetapi akibat terlambatnya respon pengobatan sehingga efektivitas kemoterapi menurun.

3. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan efektivitas kemoterapi dinilai berdasarkan dengan mengevaluasi respons kemoterapi menggunakan metode RECIST 1.1 dan prediksi respons radiologi serta faktor prognosis ditentukan melalui kadar CYFRA 21-1.

4. Manfaat Penelitian

Sebagai tambahan literatur referensi dalam pertimbangan dalam pemilihan kemoterapi konvensional untuk kanker paru jenis KPKBSK, khususnya di Indonesia.

5. Hasil yang Diharapkan

- Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai hubungan polimorfisme genetik terhadap efektivitas kemoterapi *platinum-based* melalui evaluasi respon dengan RECIST 1.1, CYFRA 21-1 yang mana akan menunjukkan potensi respon kemoterapi, dan juga memberikan informasi mengenai karakteristik dan demografi pasien KPKBSK di Indonesia. Penelitian ini juga dapat dijadikan data awal (pre-eliminary) dan menjadi dasar untuk penelitian observasional kohort yang komprehensif di masa depan.

No	Jenis Luaran				Indikator Capaian		
	Kategori	Sub Kategori	Wajib	Tambahan	TS ¹⁾	TS+1	TS+2
1	Artikel ilmiah dimuat di jurnal ²⁾	Internasional					
		Nasional terakreditasi	√	√		√	
		Nasional tidak terakreditasi					
2	Artikel ilmiah dimuat di prosiding ³⁾	Internasional					
		Nasional					
3	<i>Invited speaker</i> dalam temu ilmiah ⁴⁾	Internasional					
		Nasional					
4	Hak Kekayaan Intelektual (HKI) ⁶⁾	Paten					
		Paten sederhana					
		Hak cipta	√			√	
		Merek dagang					
		Rahasia dagang					
		Desain produk industri					
		Indikasi geografis					

		Perlindungan varietas tanaman					
		Perlindungan topografi sirkuit terpadu					
5	Tehnologi tepat guna ⁷⁾						
6	Model/Purwarupa/Desain/ Karya seni/ Rekayasa sosial ⁸⁾						
7	Buku ajar (ISBN)						
8	Tingkat kesiapan teknologi (TKT) ¹⁰⁾						

BAB II

RENSTRA DAN PETA JALAN PENELITIAN PERGURUAN TINGGI

Tema sentral: Kesehatan dan Kesejahteraan

Roadmap penelitian Program Studi: Pengobatan Presisi/Akurat Berbasis Genom dan Sel
Punca Untuk Mengatasi Masalah Perubahan Demografi

BAB III

TINJAUAN PUSTAKA DAN LANDASAN TEORI

1. Tinjauan Pustaka

Kanker merupakan penyebab kematian nomor dua di seluruh dunia dengan satu dari enam kematian pada tahun 2018 (WHO 2025; Cancer Statistics Review 1975-2017; KEMENKES 2017; Badra et al., 2021). Insiden kasus kanker paru baru di Indonesia telah meningkat lebih dari lima kali lipat selama satu dekade terakhir, dengan mayoritas sekitar 85% adalah kanker paru *Non-Small Cell Lung Cancer* (NSCLC) (Cancer Statistics Review 1975-2017; KEMENKES 2017). NSCLC juga memiliki tingkat kelangsungan hidup yang rendah, dengan tingkat kelangsungan hidup keseluruhan pada tahun pertama sebesar 94%, tahun kedua 91% dan tahun ketiga 78% (Badra et al., 2021). Tingkat kelangsungan hidup lima tahun untuk NSCLC secara keseluruhan hanya 24% (American Cancer Society, 2017:7-9). Salah satu faktor yang berkontribusi terhadap rendahnya tingkat kelangsungan hidup pasien NSCLC adalah keterlambatan diagnosis dan pengobatan (Mittal, 2016). Data statistik menunjukkan bahwa 65% kasus NSCLC didiagnosis pada stadium lanjut yang menyebabkan keterlambatan pengobatan (KEMENKES, 2017; Adebajo et al., 1999). *Platinum-based* (PB) diketahui menunjukkan variabilitas dalam efektivitasnya, dengan *overall response rate* (ORR) berkisar antara 26% hingga 63% (Bahl & Falk, 2001; Mittal, 2016). Studi di Inggris menunjukkan sekitar 20% hingga 40% sementara analisis gabungan menghasilkan kisaran ORR 29,7% hingga 46,7% untuk rejimen PB (Petrelli et al., 2013; Sirohi et al., 2007). Hal ini perlu ditangani berdasarkan protokol pengobatan PB telah menjadi pengobatan dalam layanan kesehatan nasional dan menjadi pilihan utama untuk terapi awal pasien NSCLC di Indonesia berdasarkan *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) (KEMENKES, 2017). Sedangkan terapi

target seperti inhibitor *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), bevacizumab yaitu *Tyrosine Kinase Inhibitor* (TKI), ALK-inhibitor yaitu *alectinib*, ALK, *c-ros oncogene 1* (ROS1) dan imunoterapi *atezolizumab* untuk pasien dengan ekspresi *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) yang tinggi saat ini belum tersedia di layanan kesehatan nasional (KEMENKES, 2017; (Dantoing et al., 2021; Gendarme et al., 2022; Liao et al., 2015; Mortezaee & Majidpoor, 2023; Zugazagoitia et al., 2017; KEMENKES, 2021). Sehingga menyebabkan penggunaan regimen PB secara luas di Indonesia bertolak belakang dengan potensi manfaat yang terkait dengan agen biolohid baik secara moniterapi maupun kombinasi, yang secara umum dianggap lebih efektif untuk pengobatan NSCLC (Zugazagoitia et al., 2017).

Variasi dalam efektivitas PB dapat terjadi melalui berbagai mekanisme peningkatan aktivitas jalur perbaikan DNA seperti *Nucleotide Excision Repair* (NER) atau *Base Excision Repair* (BER). Mekanisme ini juga dapat remodelling bila terjadi kerusakan DNA yang disebabkan oleh pembentukan adisi platinum-DNA (Amable, 2016). Kerusakan DNA akibat tumor yang terlibat dalam NER seperti *Excision Repair Cross-Complementing group 1* (ERCC1), *X-Ray Repair Cross Complementing 1* (XRCC1), *Excision Repair Cross-Complementing 2 / Xeroderma Pigmentosum group D* (ERCC2 / XPD), dan *Xeroderma Pigmentosum Group A-Complementing Protein* (XPA) telah diteliti dalam beberapa penelitian meta-analisis sebagai faktor yang berhubungan dengan penurunan kemoterapi PB (Song et al., 2017). Studi meta-analisis yang dilakukan di Tiongkok menunjukkan bahwa gen ERCC2 rs13181 dan ERCC1 rs11615 merupakan prediktor terbaik untuk mengevaluasi respons individu terhadap kemoterapi PB pada pasien NSCLC (Tang et al., 2017; Wei et al., 2011; Yang & Xian, 2014; Yu et al., 2017). Tetapi terdapat hasil yang bervariasi, seperti penelitian yang menyatakan bila tidak ada hubungan antara polimorfisme pada ERCC1 dan ERCC2 dan hasil klinis kemoterapi PB (Qiu et al., 2013; Yin et al., 2011).

2. Landasan Teori

Kemoterapi regimen berbasis platinum merupakan terapi lini pertama untuk penyakit KPKBSK. Secara umum mekanisme kerja dari platinum adalah dengan penambahan/penempelan platinum terhadap DNA. Hal tersebut menyebabkan

kerusakan DNA dan terhambatnya proses transkripsi yang bermanifestasi pada aktivasi program apoptosis sel (Shaloam & Tchounwou, 2014). Pada mekanisme normal tubuh, NER dapat memperbaiki kerusakan pada DNA. NER bekerja dengan tujuan menghilangkan lesi pada DNA yang disebabkan oleh sinar UV, mutagen lingkungan, atau zat aktif kemoterapi yang menyebabkan adanya penambahan molekul pada DNA (*DNA adducts*) dan merusak DNA. Aktivitas NER pada masing-masing individu dapat mempengaruhi sensitivitas dari platinum (Fu et al., 2017; Sullivan et al., 2014). Berkaitan dengan hal tersebut, kemoterapi berbasis-platinum memiliki interval variasi respon yang cukup jauh, dibuktikan oleh *overall respons rate* sebesar 29.7-46.7%, sedangkan penelitian lain yang justru menunjukkan variasi ORR yang lebih besar yaitu 0-80% (Bahl & Falk, 2001; Iyer et al., 2016; Leal & García-Perdomo, 2019; Petrelli et al., 2013). Dugaan penyebab dari variatifnya respon kemoterapi berbasis platinum adalah akibat adanya polimorfisme pada gen yang berperan dalam mekanisme farmakodinamik, yaitu mekanisme NER, dan mekanisme farmakokinetik obat, yaitu proses *influx/efflux*, serta proses detoksifikasi obat (Bonanno et al., 2014; Bowden, 2014; Campa et al., 2012; De Luca et al., 2019; Lam, 2018; Robey et al., 2018; Roco et al., 2014; L. M. Tan et al., 2017)

BAB IV

METODE PENELITIAN

1. Metode Penelitian

Penelitian ini mendapatkan persetujuan kode etik dari *Research Ethics Commission* di Rumah Sakit Kanker Dr. H.A. Rotinsulu, Bandung. Penelitian ini berfokus pada pasien rawat inap dengan NSCLC yang tidak dapat dioperasi sehingga hanya yang diobati dengan kemoterapi PB sebagai lini pertama dan tidak menunjukkan mutasi EFGR.

- a. Analisis genotipe menggunakan metode sekuensing dari sampel darah lengkap pasien;
- b. efektivitas kemoterapi dinilai berdasarkan dengan mengevaluasi respons kemoterapi menggunakan metode RECIST 1.1;
- c. prediksi respons radiologi serta faktor prognosis ditentukan melalui kadar CYFRA 21-1 menggunakan metode *Electrochemiluminescence Immunoassay* (ECLIA).

2. Waktu dan Tempat

Penelitian ini merupakan penelitian kohort observasional yang dilakukan pada bulan Oktober 2024 – Februari 2025 di Rumah Sakit Kanker Dr. H.A. Rotinsulu, Bandung, Indonesia.

3. Alat dan Bahan

Sampel darah diperoleh langsung dari pasien di Rumah Sakit Kanker Dr. H.A. Rotinsulu, Bandung,

4. Prosedur

Penelitian ini mengambil dengan mengumpulkan data langsung dari pasien termasuk analisis genotipe dan pengukuran kadar Cytokeratin-19 Fragmen 21-1 (CYFRA 21-1) serum dengan menggunakan sampel darah lengkap sebanyak 3 ml dan pengambilan data rekam medis yang berisi profil pasien, termasuk usia, jenis kelamin, riwayat alkohol dan merokok, jenis histologi, stadium tumor serta rincian regimen kemoterapi. Untuk mengevaluasi efektivitas kemoterapi, penelitian ini menilai respon kemoterapi dengan menggunakan Response Evaluation Criteria tumor solid versi 1.1 (RECIST

1.1) setelah enam siklus kemoterapi selesai. Selanjutnya melakukan prediksi respons radiologi dan penentuan faktor prognostik berdasarkan kadar CYFRA 21-1. Hasil RECIST 1.1 dikategorikan menjadi responden (*Complete Response* (CR) dan *Partial Response* (PR)) dan non-responden (*Stable Disease* (SD) dan *Progressive Disease* (PD)), sedangkan nilai CYFRA 21-1 dibagi menjadi dua kelas dengan menggunakan nilai cut-off 10,4 ng/ml yang mengindikasikan hasil prognosis yang berbeda. Pasien dengan nilai CYFRA21-1 di bawah nilai cut-off dianggap memiliki prediksi yang lebih baik terkait respons kemoterapi dan perkembangan penyakit. Pasien dengan kadar CYFRA21-1 yang melebihi nilai cut-off maka memiliki hasil yang buruk. Pasien yang hilang untuk dipantau, memiliki penyakit bawaan yang diobati dengan imunosupresan atau antivirus, memiliki rekam medis yang tidak lengkap, atau memiliki hasil RECIST 1.1 yang tidak dapat diteliti sehingga tidak dilibatkan dalam penelitian ini.

5. Teknik Analisis Data Kuantitatif

a. Analisis Genotipe dan Pengukuran CYFRA 21-1

Pada penelitian ini menggunakan Vacutainer tanpa antikoagulan untuk mengumpulkan 3 ml darah yang menghasilkan pemisahan komponen serum dan bekuan darah. Serum akan digunakan untuk pengukuran CYFRA 21-1 dengan menggunakan metode *Electrochemiluminescence Immunoassay* (ECLIA). Pada penelitian ini telah ditetapkan batas CFRA 21-1 adalah 10,4 ng/ml. Kemudian akan dilakukan isolasi DNA dari bekuan darah dan melakukan PCR sebelum menganalisis polimorfisme menggunakan metode *Sanger sequencing*. Untuk polimorfisme rs11615, urutan primer yang digunakan adalah Forward Primer (F): 5'-AGGACCACAGGACACGCAGA-3' dan Reverse Primer (R): 5'-CATAGAACAGTCCAGAACAC-3' dengan panjang fragmen yang diharapkan adalah 525 bp. Sedangkan untuk polimorfisme rs13181, sekuen primer yang digunakan adalah Forward Primer (F): 5'-GCC CGC TCT GGA TTA TAC G - 3' dan Reverse Primer (R): 5'-CTA TCA TCT CCT GGC CCC C - 3' dengan panjang fragmen yang diharapkan adalah 436 bp.

b. Analisis Statistik

Analisis statistik dilakukan dalam dua tahap. Tahap pertama melakukan distribusi frekuensi genotipe dan pengujian keseimbangan genetik Hardy-Weinberg menggunakan uji chi-square dengan tingkat signifikansi $P = 0,05$, yang mengindikasikan keseimbangan H-W. dilanjutkan menganalisis korelasi antara polimorfisme dan efektivitas kemoterapi dengan menggunakan bivariat untuk mengestimasi Odds Ratio dan Confidence Interval (CI) 95%. Melihat hubungan yang berhubungan antara variabel-variabel tersebut diuji dengan metode Chi-Square (χ^2).

6. Hipotesis

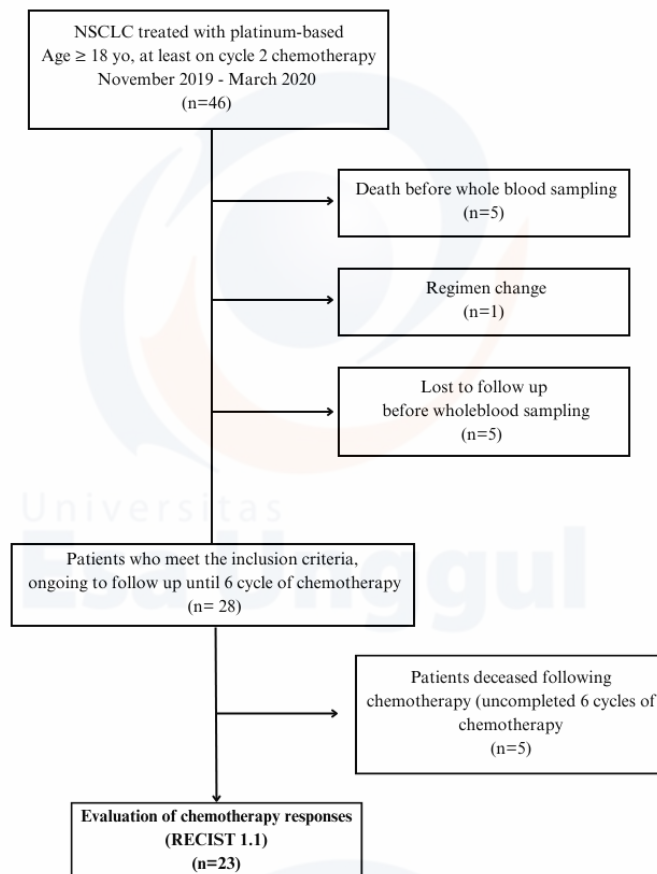
- a. Terdapat polimorfisme pada ERCC2 rs13181 pada populasi target
- b. Terdapat hubungan antara polimorfisme ERCC2 rs13181 terhadap RECIST 1.1 dan CYFRA21-1.

BAB V

HASIL PENELITIAN

A. Deskripsi Data

Sebanyak 46 pasien dengan NSCLC yang telah dikonfirmasi secara sitologi atau histologi dan menjalani kemoterapi berbasis platinum sebagai lini pertama direkrut secara berurutan dari November 2019 hingga Maret 2022. Kami melakukan tindak lanjut terhadap pasien hingga menyelesaikan enam siklus kemoterapi untuk memperoleh data RECIST 1.1. Akhirnya, terdapat 23 pasien yang memenuhi kriteria untuk penelitian ini (Gambar 1).



Gambar 1. Alur Penelitian

Dalam penelitian ini, mayoritas pasien adalah laki-laki (78,2%). Berdasarkan faktor risiko kanker paru, sebagian besar pasien laki-laki (17 dari 18) memiliki riwayat merokok,

sementara hanya 11 di antaranya yang memiliki kebiasaan konsumsi alkohol secara teratur. Di sisi lain, tidak ada pasien perempuan yang memiliki riwayat merokok ($p=0,000$) atau konsumsi alkohol. Perlu dicatat bahwa dalam penelitian ini, semua pasien, baik laki-laki maupun perempuan, mayoritas berada pada stadium IVA, dengan karsinoma sel skuamosa sebagai tipe histologi yang dominan (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik pasien berdasarkan Jenis Kelamin

Demography		Gender		p-value
		Female	Male	
		5 (21,7%)	18 (78,2%)	
Smoking History	No	5 (83,33%)	1 (16,67%)	0,000*
	Yes	0 (0)	17 (100%)	
Alcohol Consumption	No	0 (0)	7 (100%)	0,272
	Yes	5 (31,25%)	11 (68,75%)	
Histology	Squamous Cell	2 (16,67%)	10 (83,33%)	0,453
	Adenocarcinoma	2 (22,22%)	7 (77,78%)	
	Large Cell	1 (100%)	0 (0)	
	Unspecified	0 (0)	1 (100%)	
Tumor Stage	II B	0 (0)	1 (100%)	0,323
	III A	1 (25%)	3 (75%)	
	III B	0 (0)	5 (100%)	
	III C	1 (25%)	3 (75%)	
	IV A	2 (33,33%)	4 (66,67%)	
	IV B	1 (33,33%)	2 (66,67%)	
Chemotherapy Regimen	Cisplatin/Paclitaxel	5 (27,78%)	13 (72,22%)	0,545
	Carboplatin/Paclitaxel	0 (0)	5 (100%)	

Chi-square test; Fisher exact test/Mann-Whitney test. *: Statistically Significant

Lebih lanjut, dari total 8 pasien pada stadium IIIC dan IVA diklasifikasikan dalam kategori non-responder. Namun, hasil analisis statistik tidak menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara karakteristik pasien dengan RECIST 1.1. Demikian pula, nilai CYFRA 21-1 dan hubungannya dengan karakteristik pasien tidak menunjukkan korelasi atau signifikansi yang berarti (Tabel 2).

Demography		RECIST		p-value	CYFRA21-1 Value			
		Responder	Non-Responder		Better Prediction	Poor Prediction	P-value	
Gender	Female	2 (40%)	3 (60%)	0,618	5 (100%)	0 (0)	0,539*	
	Male	11 (61,11%)	7 (38,89%)		14 (77,78%)	4 (22,22%)		
Age	62.17 (12.04)						1,000	
	≤62	6 (54,55%)	5 (45,45%)	1,000	9 (81,82%)	2 (18,18%)		
	>62	7 (58,33%)	5 (41,67%)		10 (83,33%)	2 (16,67%)		
Smoking History	No	3 (50%)	3 (50%)	1,000	6 (100%)	0 (0)	0,539	
	Yes	10 (58,82%)	7 (41,18%)		13 (76,47%)	4 (23,53%)		
Alcohol Consumption	No	4 (57,14%)	3 (42,86%)	1,000	5 (71,43%)	2 (28,57%)	0,557	
	Yes	9 (56,25%)	7 (43,75%)		14 (87,5%)	2 (12,5%)		
Histology	Squamous Cell	7 (58,33%)	5 (41,67%)	0,862	9 (75%)	3 (25%)	0,297	
	Adenocarcinoma	5 (55,56%)	4 (44,44%)		8 (88,89%)	1 (11,11%)		
	Large Cell	0 (0)	1 (100%)		1 (100%)	0 (0)		
	Unspecified NSCLC	1 (100%)	0 (0)		1 (100%)	0 (0)		
Tumor Stage	II B	0 (0)	1 (100%)	0,569	0 (0)	1 (100%)	0,710	
	III A	4 (100%)	0 (0)		4 (100%)	0 (0)		
	III B	4 (80%)	1 (20%)		4 (80%)	1 (20%)		
	III C	0 (0)	4 (100%)		3 (75%)	1 (25%)		
	IV A	2 (33,33%)	4 (66,67%)		6 (100%)	0 (0)		
	IV B	3 (100%)	0 (0)		2 (66,67%)	1 (33,33%)		

Chemotherapy	Cisplatin/Paclitaxel	10 (55,56%)	8 (44,44%)	1,000	16 (88,89%)	2 (11,11%)	0,194
Regimen	Carboplatin/Paclitaxel	3 (60%)	2 (40%)		3 (42,86%)	4 (57,14%)	

Tabel 2. Karakteristik pasien berdasarkan RECIST 1.1 dan kadar CYFRA21-1

Distribusi semua genotipe (wild-type, heterozigot, dan homozigot polimorfik) dengan keseimbangan Hardy-Weinberg (HWE) disajikan dalam Tabel 3. Baik rs11615 maupun rs13181 tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan secara statistik ($p > 0,05$) pada uji HWE, sehingga dapat disimpulkan bahwa frekuensi genotipe sesuai dengan keseimbangan Hardy-Weinberg (HWE) (Tabel 3).

Tabel 3. Hardy-Weinberg Equilibrium dari ERCC1 rs11615 dan ERCC2 rs13181

ERCC1 rs11615 Genotype	Observation (O)	Expectation (E)	Proportion	Allele Frequency	Hardy-Weinberg Equilibrium	
Wild Type (CC)	12	11,132	0,522	0,696	p^2	0,484
Heterozygote (CT)	8	9,729	0,348		$2pq$	0,423
Homozygote (TT)	3	2,116	0,130	0,304	q^2	0,092
Variation of allele frequency	0,304					
χ^2 value	0,744					
p-value	0,689					
ERCC2 rs13181 Genotype						
Wild Type (AA)	16	15,709	0,696	0,8265	p^2	0,683
Heterozygote (AC)	6	6,601	0,261		$2pq$	0,287
Homozygote (CC)	1	0,690	0,043	0,1735	q^2	0,030
Variation of allele frequency	0,1735					
χ^2 value	0,149					
p-value	0,928					

Terlepas dari jenis kelamin dan polimorfisme genetik, dari 23 pasien, 13 diklasifikasikan sebagai responden (PR dan CR), sementara 10 diklasifikasikan sebagai non-responden (PD dan SD). Sebaliknya, mayoritas pasien, yaitu 19 orang, memiliki kadar CYFRA21-1 di bawah nilai cut-off, yang menunjukkan prediksi yang lebih baik terkait respons terhadap kemoterapi dan progresi penyakit.

Polimorfisme pada rs13181 dan rs11615 kemungkinan memiliki respons terhadap kemoterapi yang dikategorikan sebagai responden, dengan OR = 0,964 (0,160 – 5,795), $p = 1,000$, dan OR = 0,268 (0,046 – 1,548), $p = 0,214$, masing-masing (Tabel 4). Genotipe

CT + TT untuk rs11615, serta genotipe AC + CC untuk rs13181, memiliki potensi untuk memprediksi respons kemoterapi yang lebih baik dan prognosis penyakit berdasarkan nilai CYFRA 21-1 dibandingkan dengan wild-type (OR = 0,268 (0,046 – 1,548), $p = 0,214$ dan OR = 0,722 (0,062 – 8,464), $p = 0,100$, masing-masing). Namun, berdasarkan hasil analisis statistik dalam penelitian ini, baik rs11615 maupun rs13181 tidak menunjukkan asosiasi yang signifikan terhadap respons kemoterapi atau prediksi prognosis (Tabel 4).

Tabel 4. Korelasi antara ERCC1 rs11615 dan ERCC2 rs13181 terhadap RECIST 1.1 dan CYFRA21-1

ERCC2 rs13181	RECIST		OR (95% CI)	p-value	CYFRA21-1 Value			
	Responder	Non-responder			Better Prediction	Poor Prediction	OR (95% CI)	p-value
Non-mutation	9 (56,25%)	7 (43,75%)	0,964 (0,160 – 5,795)	1,000	13 (81,25%)	3 (18,75%)	0,722 (0,062 – 8,464)	1,000
Mutation	4 (57,14%)	3 (42,86%)			6 (85,71%)	1 (14,29%)		
ERCC1 rs11615								
Non-mutation	5 (41,67%)	7 58,33%)	0,268 (0,046 – 1,548)	0,214	9 (75%)	3 (25%)	0,300 (0,026 – 3,427)	0,590
Mutation	8 (72,73%)	3 (27,27%)			10 (90,91%)	1 (9,09%)		

Chi-square test; Fisher exact test

BAB VI

PEMBAHASAN

4.1 Pembahasan

Sekitar 80% kasus kanker paru pada pria dan 90% pada wanita disebabkan oleh kebiasaan merokok (StatPearls). Diantara jenis kanker *non-small cell lung cancer* (NSCLC), *squamous cell carcinoma* (SCC) menunjukkan hubungan yang relevan dengan merokok. Penelitian ini sangat sesuai karena mencakup sebagian besar pasien dengan histologi sel skuamosa dan semua pasien pria dalam penelitian ini memiliki riwayat merokok. Total 17 pasien pria yang merupakan mantan perokok dengan riwayat merokok lebih dari 10 tahun, mereka berhenti merokok setelah didiagnosis menderita kanker paru atau telah berhenti selama pengobatan kemoterapi setelah satu atau dua siklus. Beberapa kasus dengan pasien yang memiliki riwayat konsumsi alkohol, padahal keduanya diketahui sebagai faktor risiko utama kanker paru. Merokok secara langsung berhubungan dengan kematian akibat kanker paru (WHO, 2020). Hasil meta-analisis menunjukkan bahwa ada peningkatan yang relevan dalam risiko kanker yang berhubungan dengan peningkatan konsumsi alkohol dibandingkan dengan yang tidak mengkonsumsi alkohol (Turati et al., 2014). Merokok adalah penyebab utama kematian dini pada pasien kanker, terutama pada kanker paru-paru dan terbukti sekitar 30% dari total kematian akibat kanker dan hampir 90% kematian akibat kanker paru (WHO, 2020; Peto et al., 1992). Hubungan antara konsumsi alkohol dan prognosis penyakit juga cukup berhubungan seperti konsumsi alkohol setelah diagnosis kanker meningkatkan risiko kanker primer kedua, mengurangi kemanjuran dan toleransi terapi radiasi, mengurangi efektivitas dan toleransi kemoterapi sistemik, menurunkan kualitas hidup, dan meningkatkan mortalitas secara keseluruhan. Penurunan efektivitas dan toleransi kemoterapi akibat konsumsi alkohol ditandai dengan aktivasi siklus pertumbuhan sel dan stimulasi jalur kelangsungan hidup yang bermanifestasi sebagai resistensi apoptosis (Dasgupta & Chellappan, 2006; Minna, 2003; Xu et al., 2007). Konsumsi alkohol juga

memengaruhi prognosis dan tingkat kelangsungan hidup pasien kanker. Data statistik dari tahun 2002, misalnya, menunjukkan bahwa 3,5% kematian akibat kanker terkait dengan alkohol (Seitz & Stickel, 2007).

Pernyataan yang mendasarkan hubungan polimorfisme rs11615 dan rs13181 dengan respons kemoterapi adalah mekanisme resistensi obat yaitu, yang melibatkan aktivitas mekanisme perbaikan DNA yang dapat menghambat proses apoptosis sel kanker. Polimorfisme pada rs13181 yang mengkode komponen protein dari enzim DNA *helicase* yang terlibat dalam pengenalan situs DNA yang rusak yang disebabkan oleh agen PB dan proses pelepasan yang menghasilkan perubahan asam amino *Lisin* (Lys) menjadi *Glutamin* (Gln) yang diekspresikan oleh gen tersebut. Perubahan NER menyebabkan penurunan atau peningkatan efektivitas kemoterapi PB, sedangkan polimorfisme pada rs11615 memulai perubahan molekuler dengan mengganti Sitosin (C) dengan Timin (T). Dimana perubahan ini tidak berpengaruh untuk urutan asam amino (Asn118) tetapi akan berpengaruh pada tingkat ekspresi ERCC1. Kejadian ini berdampak pada mekanisme NER yang mengakibatkan perubahan aktivitas NER (Afifah et al., 2020; Bowden, 2014; Song et al., 2017; J. Zhou et al., 2020). Studi meta-analisis sebelumnya ERCC1 rs11615 dan ERCC2 rs13181 termasuk dalam prediktor terbaik untuk respons kemoterapi (*Overall Survival / Progression Free Survival*) diantara gen lain yang ikut dalam mekanisme kemoterapi. Beberapa polimorfisme lainnya termasuk ERCC1 rs3212986 (ORR), XPA rs1800975 (ORR), ERCC2 rs1052555 (OS, PFS), XPG rs2296147 (OS), XRCC1 rs1799782 (ORR), XRCC3 rs861539 (ORR), GSTP1 rs1695 (ORR), MTHFR rs1801133 (ORR), dan MDR1 rs1045642 (ORR).

Dari total 9 gen yang berhubungan dengan respons kemoterapi atau hasil klinis, sebagian besar gen ini terlibat dalam perbaikan DNA (EXCC1, XPA, XPD, XPG, XRCC1, dan XRCC3). Gen yang terlibat dalam resistensi kemoterapi melalui mekanisme farmakokinetik obat termasuk masuk dan keluarnya obat (MDR1) serta metabolisme dan detoksifikasi obat (GSTP1). Gen MTHFR berperan dalam proses sintesis DNA (Tan et al., 2017). Dalam studi meta-analisis lain menyatakan bahwa ERCC1 rs13181, bersama dengan Single Nucleotide Polymorphism (SNPs) seperti ERCC1 (rs11615) dan XRCC1

(rs25487, 1799782) merupakan gen prediktor yang berperan dalam sensitivitas atau respons terhadap kemoterapi PB. Gen yang terlibat dalam mekanisme resistensi kemoterapi, terkait dengan jalur perbaikan DNA baik dalam NER dan BER (Yu et al., 2017).

Dalam penelitian ini, didapatkan hasil pengamatan bila polimorfisme pada rs13181 dan rs11615 memiliki rasio odds (OR) yang dapat ditafsirkan sebagai faktor risiko untuk respons kemoterapi yang lebih baik pada RECIST 1.1. dan nilai CYFRA 21-1 dibandingkan dengan profil *wild-type*. Tetapi pernyataan ini belum didapatkan secara data yang sifatnya statistik. Banyak penelitian yang memberikan hasil negatif atau tidak signifikan secara statistik mengenai hubungan antara rs13181 dan rs11615 dan dampaknya terhadap hasil klinis kemoterapi PB. Hasil pengobatan tidak dipengaruhi oleh faktor genetik tetapi juga jumlah sampel, kontrol kualitas metode genotipe, desain penelitian / pengelompokkan variabel yang dapat mempengaruhi hasil akhir metode statistik. Pada kanker stadium lanjut khususnya metastasis kanker paru terdapat ebrbagai interpretasi hasil RECIST 1.1. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pada pasien NSCLC stadium lanjut yang menerima kombinasi kemoterapi dan terapi bertarget sebagai pengobatan awal dan dinilai menggunakan kriteria RECIST 1.1 dan *stable disease* (SD) menunjukkan keunggulan kelangsungan hidup secara keseluruhan yang sebanding dengan *parsial respons* (PR). Dapat disimpulkan bila efektivitas pengobatan anti-tumor hanya berdasarkan kriteria RECIST mungkin bermanfaat untuk kelangsungan hidup secara keseluruhan walaupun ada kekurangannya. Sehingga dibuat penelitian lebih lanjut untuk membuat pendekatan penilaian yang lebih terperinci untuk meningkatkan ketepatan kriteria RECIST 1.1, terutama untuk pasien yang menjalani kemoterapi yang dikombinasikan dengan terapi bertarget untuk NSCLC (Toffart et al., 2014; T. Zhou et al., 2015). Selain RECIST 1.1, CYFRA21-1 juga digunakan sebagai penanda evaluasi untuk kemoterapi. CYFRA21-1 merupakan fragmen dari cytokeratin-19 yaitu struktur protein yang ditemukan dalam filamen perantara yang membantu menjaga stabilitas sel epitel yang diekspresikan dalam sitoplasma sel epitel tumor, termasuk pada kasus Kanker Paru Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (Vollmer et al., 2003). Konsentrasi CYFRA

21-1 serum meningkat dengan adanya perkembangan pada sel epitel, oleh karena itu, telah diketahui bahwa kadar CYFRA 21-1 serum dapat digunakan untuk memprediksi efektivitas kemoterapi. Studi pada tahun 1997 menyatakan bahwa analisis multivariat mengidentifikasi peningkatan kadar CYFRA 21-1 pada titik mana pun selama perkembangan penyakit sebagai indikator tambahan dari hasil kelangsungan hidup yang tidak menguntungkan (Bréchet et al., 1997). Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa CYFRA21-1 dapat berfungsi sebagai prediktor hasil radiologis-klinis sebagai respons terhadap kemoterapi kanker paru (Emad A Abd, 2015). Pengukuran dilakukan pada dua titik untuk menilai respons klinis kemoterapi dengan CYFRA21-1 dibandingkan bila hanya dilakukan pengukuran awal tunggal untuk mendapatkan hasil yang prediktif (Fiala et al., 2014; Park et al., 2013). Sebuah penelitian yang menghitung perubahan konsentrasi CYFRA 21-1 serum yang diukur setelah siklus pertama kemoterapi dapat digunakan sebagai evaluasi kesesuaian pemilihan kemoterapi NSCLC. Dengan mengkategorikan hasil sebagai *Disease Control* (DC) atau *Progressive Disease* (PD) sehingga tenaga medis dapat menggunakan nilai ambang batas normal 17,5% untuk memprediksi respons klinis pasien dan efektivitas kemoterapi yang diberikan. Peningkatan kadar serum yang melebihi 17,5% pada pasien NSCLC dapat menjadi dasar untuk melakukan penyesuaian awal terhadap rejimen kemoterapi, daripada menunggu hasil pemindaian CT scan toraks sesuai dengan metodologi RECIST 1.1 (Zhao et al., 2016).

Seperti yang sudah dijelaskan, jumlah data yang terbatas dapat mempengaruhi hasil sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang memadai. Analisis multivariat untuk meminimalkan risiko bias juga tidak dapat dilakukan karena jumlah sampel yang tidak memadai. Tetapi temuan penelitian ini dapat dipertimbangkan dalam evaluasi respons kemoterapi terutama untuk pasien yang telah menjalani kemoterapi berbasis platinum pada NSCLC di Indonesia dan dapat menjadi studi pendahuluan. Untuk mendapatkan konfirmasi klinis mengenai hubungan antara rs13181 dan rs11615 dengan hasil klinis PB diperlukan penelitian kohort lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar dan memadai. Untuk meminimalkan bias dalam

penelitian, analisis multivariat harus dilakukan untuk menyesuaikan faktor perancu. Selain itu, beberapa *single nucleotide polymorphisms* (SNPs) harus dianalisis terkait dengan mekanisme resistensi pada pengobatan berbasis platinum, termasuk mekanisme farmakodinamik dan farmakokinetik.

4.2. Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada lingkup populasi Jawa Barat, dibutuhkan sample dengan jumlah yang lebih banyak dan sebagai representatif populasi Indonesia.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

A. KESIMPULAN

Kami tidak menemukan adanya hubungan yang signifikan secara statistik antara polimorfisme ERCC1 rs11615 dan ERCC2 rs13181 dengan respons kemoterapi berdasarkan kriteria RECIST 1.1 atau nilai CYFRA21-1 sebagai prediktor prognosis penyakit. Namun, dalam konteks klinis, Odds Ratio dapat dipertimbangkan saat menilai respons pasien terhadap kemoterapi setelah siklus kedua. Penelitian ini memberikan data awal dan menjadi dasar bagi penelitian observasional kohort yang lebih luas di masa depan.

B. SARAN

Perlu penelitian kohort observatif lebih lanjut secara dengan sampel representatif ras Indonesia untuk mendapatkan hasil yang lebih valid.

BAB VIII

BIAYA DAN JADWAL PENELITIAN

A. Anggaran Biaya

Publikasi Rp 1.000.000

A. Jadwal Penelitian

No	Jenis Kegiatan	Bulan ke-											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Penulisan Proposal												
2	Pengambilan sample												
3	Pengolahan Sample												
4	Analisis Data												
5	Penulisan Manuscript												
6	Publikasi												

DAFTAR PUSTAKA

- Adebonojo, S. A., Bowser, A. N., Moritz, D. M., & Corcoran, P. C. (1999). Impact of revised stage classification of lung cancer on survival: A military experience. *Chest*, 115(6), 1507–1513. <https://doi.org/10.1378/chest.115.6.1507>
- Afifah, N. N., Diantini, A., Intania, R., Abdulah, R., & Barliana, M. I. (2020). Genetic polymorphisms and the efficacy of platinum-based chemotherapy: Review. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 13, 427–444. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S267625>
- Altekruse S, Kosary C, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron, W et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2017 National Cancer Institute SEER Cancer Statistics Review 1975-2017 National Cancer Institute. National Cancer Institute. Published online 2017:1975-2017.
- Amable, L. (2016). Cisplatin resistance and opportunities for precision medicine. *Pharmacological Research*, 106, 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.001>
- Badra, E. V., Baumgartl, M., Fabiano, S., Jongen, A., & Guckenberger, M. (2021). Stereotactic radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer: Current standards and ongoing research. *Translational Lung Cancer Research*, 10(4), 1930–1949. <https://doi.org/10.21037/tlcr-20-860>
- Bahl, A., & Falk, S. (2001). Meta-analysis of single agents in the chemotherapy of NSCLC: What do we want to know? *British Journal of Cancer*, 84(9), 1143–1145. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1740>
- Bowden, N. A. (2014). Nucleotide excision repair: Why is it not used to predict response to platinum-based chemotherapy? *Cancer Letters*, 346(2), 163–171. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2014.01.005>
- Bréchet, J. M., Chevret, S., Nataf, J., Le Gall, C., Fréault, J., Rochemaure, J., & Chastang, C. (1997). Diagnostic and prognostic value of Cyfra 21-1 compared with other tumour markers in patients with non-small cell lung cancer: A prospective study of 116 patients. *European Journal of Cancer Part A*, 33(3), 385–391. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(97\)89010-7](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(97)89010-7)

- Dantoing, E., Piton, N., Salaün, M., Thiberville, L., & Guisier, F. (2021). Anti-pd1/pd-l1 immunotherapy for non-small cell lung cancer with actionable oncogenic driver mutations. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 1–13. <https://doi.org/10.3390/ijms22126288>
- Dasgupta, P., & Chellappan, S. P. (2006). Nicotine-mediated cell proliferation and angiogenesis: New twists to an old story. *Cell Cycle*, 5(20), 2324–2328. <https://doi.org/10.4161/cc.5.20.3366>
- Emad A Abd, A. F. S. (2015). Prognostic Value of CYFRA 21-1 and Carcinoembryonic Antigen in Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical and Cellular Immunology*, 06(02). <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000316>
- Fiala, O., Pesek, M., Finek, J., Benesova, L., Minarik, M., Bortlicek, Z., & Topolcan, O. (2014). Predictive role of CEA and CYFRA 21-1 in patients with advanced-stage NSCLC treated with erlotinib. *Anticancer Research*, 34(6), 3205–3210.
- Gendarme, S., Bylicki, O., Chouaid, C., & Guisier, F. (2022). ROS-1 Fusions in Non-Small-Cell Lung Cancer: Evidence to Date. *Current Oncology*, 29(2), 641–658. <https://doi.org/10.3390/curroncol29020057>
- Kemenkes RI. Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Kanker Paru.; 2017.
- Liao, B. C., Lin, C. C., Shih, J. Y., & Yang, J. C. H. (2015). Treating patients with ALK-positive non-small cell lung cancer: Latest evidence and management strategy. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 7(5), 274–290. <https://doi.org/10.1177/1758834015590593>
- Minna, J. D. (2003). Nicotine exposure and bronchial epithelial cell nicotinic acetylcholine receptor expression in the pathogenesis of lung cancer. *Journal of Clinical Investigation*, 111(1), 31–33. <https://doi.org/10.1172/JCI200317492>
- Mittal, V. (2016). Epithelial mesenchymal transition in aggressive lung cancers. In *Advances in Experimental Medicine and Biology* (Vol. 890). https://doi.org/10.1007/978-3-319-24932-2_3
- Mortezaee, K., & Majidpoor, J. (2023). Anti-PD-(L)1 therapy of non-small cell lung cancer—A summary of clinical trials and current progresses. *Heliyon*, 9(3), e14566. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14566>

- Park, S. Y., Lee, J. G., Kim, J., Park, Y., Lee, S. K., Bae, M. K., Lee, C. Y., Kim, D. J., & Chung, K. Y. (2013). Preoperative serum CYFRA 21-1 level as a prognostic factor in surgically treated adenocarcinoma of lung. *Lung Cancer*, 79(2), 156–160. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.11.006>
- Peto, R., Boreham, J., Lopez, A. D., Thun, M., & Heath, C. (1992). Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *The Lancet*, 339(8804), 1268–1278. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)91600-D](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)91600-D)
- Petrelli, F., Coinu, A., Cabiddu, M., Ghilardi, M., Ardine, M., & Barni, S. (2013). Platinum rechallenge in patients with advanced NSCLC: A pooled analysis. *Lung Cancer*, 81(3), 337–342. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2013.06.022>
- Qiu, M., Yang, X., Hu, J., Ding, X., Jiang, F., Yin, R., & Xu, L. (2013). Predictive value of XPD polymorphisms on platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 8(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072251>
- Sabbula BR, Gasalberti DP, Anjum F. Squamous Cell Lung Cancer. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; .
- Seitz, H. K., & Stickel, F. (2007). Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*, 7(8), 599–612. <https://doi.org/10.1038/nrc2191>
- Sirohi, B., Ashley, S., Norton, A., Popat, S., Hughes, S., Papadopoulos, P., Priest, K., & O'Brien, M. (2007). Early response to platinum-based first-line chemotherapy in non-small cell lung cancer may predict survival. *Journal of Thoracic Oncology*, 2(8), 735–740. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31811f3a7d>
- Song, X., Wang, S., Hong, X., Li, X., Zhao, X., Huai, C., Chen, H., Gao, Z., Qian, J., Wang, J., Han, B., Bai, C., Li, Q., Wu, J., & Lu, D. (2017). Single nucleotide polymorphisms of nucleotide excision repair pathway are significantly associated with outcomes of platinum-based chemotherapy in lung cancer. *Scientific Reports*, 7(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08257-7>
- Tan, L. M., Qiu, C. F., Zhu, T., Jin, Y. X., Li, X., Yin, J. Y., Zhang, W., Zhou, H. H., & Liu, Z. Q. (2017). Genetic Polymorphisms and Platinum-based Chemotherapy

- Treatment Outcomes in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Genetic Epidemiology Study Based Meta-analysis. *Scientific Reports*, 7(1), 1–19. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05642-0>
- Tang, N., Lyu, D., Zhang, Y., & Liu, H. (2017). Association between the ERCC1 polymorphism and platinum-based chemotherapy effectiveness in ovarian cancer: A meta-analysis. *BMC Women's Health*, 17(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12905-017-0393-z>
- Toffart, A. C., Moro-Sibilot, D., Couraud, S., Merle, P., Perol, M., Girard, N., Souquet, P. J., Mastroianni, B., Ferretti, G. R., Romand, P., Chatellain, P., Vesin, A., Brambilla, E., Brambilla, C., & Timsit, J. F. (2014). Evaluation of RECIST in chemotherapy-treated lung cancer: The Pharmacogenoscan Study. *BMC Cancer*, 14(1), 4–10. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-989>
- Turati, F., Galeone, C., Rota, M., Pelucchi, C., Negri, E., Bagnardi, V., Corrao, G., Boffetta, P., & La Vecchia, C. (2014). Alcohol and liver cancer: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Annals of Oncology*, 25(8), 1526–1535. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu020>
- Vollmer, R. T., Govindan, R., Graziano, S. L., Gamble, G., Garst, J., Kelley, M. J., & Christenson, R. H. (2003). Serum CYFRA 21-1 in advanced stage non-small cell lung cancer: An early measure of response. *Clinical Cancer Research*, 9(5), 1728–1733.
- Wei, S. Z., Zhan, P., Shi, M. Q., Shi, Y., Qian, Q., Yu, L. K., & Song, Y. (2011). Predictive value of ERCC1 and XPD polymorphism in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving platinum-based chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Medical Oncology*, 28(1), 315–321. <https://doi.org/10.1007/s12032-010-9443-1>
- World Health Organization. Cancer Fact Sheets. WHO Press.
- Xu, J., Huang, H., Pan, C., Zhang, B., Liu, X., & Zhang, L. (2007). Nicotine inhibits apoptosis induced by cisplatin in human oral cancer cells. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 36(8), 739–744. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2007.05.016>

- Yang, Y., & Xian, L. (2014). The association between the ERCC1/2 polymorphisms and the clinical outcomes of the platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC): A systematic review and meta-analysis. *Tumor Biology*, 35(4), 2905–2921. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-1493-5>
- Yin, M., Yan, J., Voutsina, A., Tibaldi, C., Christiani, D. C., Heist, R. S., Rosell, R., Booton, R., & Wei, Q. (2011). No evidence of an association of ERCC1 and ERCC2 polymorphisms with clinical outcomes of platinum-based chemotherapies in non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Lung Cancer*, 72(3), 370–377. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2010.10.011>
- Yu, S. N., Liu, G. F., Li, X. F., Fu, B. H., Dong, L. X., & Zhang, S. H. (2017). Evaluation of Prediction of Polymorphisms of DNA Repair Genes on the Efficacy of Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: A Network Meta-Analysis. *Journal of Cellular Biochemistry*, 118(12), 4782–4791. <https://doi.org/10.1002/jcb.26147>
- Zhao, T., Jin, Y., Mao, G., Wei, Y., Wu, G., Ye, X., Zhou, Y., Yuan, G., Gao, L., Hong, Y., Chen, Y., Hong, C., Zhou, H., Su, D., Qin, Z., & Lu, L. (2016). CYFRA 21-1 is an early predictor of chemotherapeutic effectiveness in advanced nonsmall cell lung cancer: An observational study. *Medicine (United States)*, 95(52). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005748>
- Zhou, J., Kang, Y., Chen, L., Wang, H., Liu, J., Zeng, S., & Yu, L. (2020). The Drug-Resistance Mechanisms of Five Platinum-Based Antitumor Agents. *Frontiers in Pharmacology*, 11(March), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00343>
- Zhou, T., Zheng, L., Hu, Z., Zhang, Y., Fang, W., Zhao, Y., Ge, J., Zhao, H., & Zhang, L. (2015). The Effectiveness of RECIST on Survival in Patients with NSCLC Receiving Chemotherapy with or without Target Agents as First-Line Treatment. *Scientific Reports*, 5, 1–6. <https://doi.org/10.1038/srep07683>
- Zugazagoitia, J., Molina-Pinel, S., Lopez-Rios, F., & Paz-Ares, L. (2017). Biological therapies in nonsmall cell lung cancer. *European Respiratory Journal*, 49(3), 1–19. <https://doi.org/10.1183/13993003.01520-2016>

Lampiran 1. Surat Pernyataan Ketua Pelaksana

Surat Pernyataan Ketua Pelaksana Penelitian

Yang bertadatangan di bawah ini:

Nama : Nadiya Nurul Afifah
NIDN/NIK : 0323069402
Fakultas/ Prodi : Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan / Farmasi
Jabatan fungsional : Tenaga Pengajar

Dengan ini saya menyatakan bahwa proposal program penelitian yang diajukan dengan judul:

“POLIMORFISME GENETIK PADA PASIEN KANKER PARU DI INDONESIA :
PROSES MENUJU PENDEKATAN PENGOBATAN MODERN”

bersifat original dan tidak dibiayai oleh lembaga/ sumber dana lain

Bilamana diketahui dikemudian hari adanya indikasi ketidakjujuran/ itikad kurang baik sebagaimana dimaksud di atas, maka kegiatan ini dibatalkan dan saya bersedia mengembalikan dana yang telah diterima kepada pihak Universitas Esa Unggul melalui LPPM.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan sesungguhnya dan dengan sebenar-benarnya.

Jakarta, 2 Oktober 2024

Yang menyatakan,

Nadiya Nurul Afifah

Lampiran 2. Biodata Pengusul dan Anggota

Biodata Pengusul

CURRICULUM VITAE

A. Identitas Diri

1	Nama Lengkap	Dr. apt. Nadiya Nurul Afifah, M.Farm.Klin
2	Jenis Kelamin	Perempuan
3	Jabatan Fungsional	
4	NIP/NIK	223080974
5	NIDN	0323069402
6	Tempat dan Tanggal Lahir	Jakarta, 23 Juni 1994
7	Alamat e-mail	nadiya.nurul@esaunggul.ac.id
8	Nomor HP	+6285697744470
9	Alamat Kantor	Jl. Arjuna Utara No.9, Duri Kepa, Kec. Kb. Jeruk, Kota Jakarta Barat

B. Riwayat Pendidikan

	S-1	S-2	S-3
Nama Perguruan Tinggi	Universitas Padjadjaran	Universitas Padjadjaran	Universitas Padjadjaran
Bidang Ilmu	Farmasi	Farmasi Klinik	Farmasi Klinik – Farmakogenomik
Tahun Masuk – lulus	2012-2016	2018-2020	2022-2025
Judul Skripsi/ Tesis/Disertasi	The Comparison Between Three Regimens Chemotherapy Against the Decrease Number of Leukocyte and Incidence of Neutropenia.	Correlation of XPD rs13181 Polymorphism Against Effectiveness of Platinum-based Chemotherapy in Non-small Cells Lung Cancer	Correlation of Genetic Polymorphism to Platinum Response and Quality of Life in Non-Small Cell Lung Cancer

Nama Pembimbing	Prof. Dr. Apt. Ajeng Diantini, M.Si	Prof. Dr. Apt. Ajeng Diantini, M.Si	Prof. Apt. Melisa Intan Barliana, PhD
-----------------	-------------------------------------	-------------------------------------	---------------------------------------

C. Pengalaman Penelitian

No.	Tahun	Judul Penelitian	Pendanaan	
			Sumber	Jml (Rp)
1	2018	History of Smoking on Alcohol on the Response of Platinum- based chemotherapy on NSCLC	Mandiri	
2	2018	Correlation of XPD rs13181 Polymorphism Against Effectiveness of Platinum-based Chemotherapy in Non-small Cells Lung Cancer	Tesis Magister – Hibah Dikti	60.000.000,-
2	2022	Correlation of Genetic Polymorphism to Platinum Response and Quality of Life in Non-Small Cell Lung Cancer	Beasiswa Pendidikan Doktorat Padjadjaran dan Hibah Fundamental Dikti	180.000.000-

D. Pengalaman pengabdian kepada Masyarakat

No.	Tahun	Judul pengabdian kepada Masyarakat	Pendanaan	
			Sumber	Jml (Juta Rp)
1	2024	PERILAKU HIDUP BERSIH DAN SEHAT MELALUI PEMBERDAYAAN MANDIRI YANG KREATIF DAN INOVATIF DITINJAU DARI SUDUT PANDANG MULTIDISIPLIN DENGAN TEMA KESEHATAN PRIBADI	Mandiri	
2	2024	UPAYA PENCEGAHAN DIABETES DENGAN MENERAPKAN POLA HIDUP SEHAT	Mandiri	
3	2024	EDUKASI MASYARAKAT DALAM UPAYA PENCEGAHAN DBD	Mandiri	

E. Publikasi Artikel Ilmiah dalam Jurnal

No	Judul Artikel	Nama Jurnal	Vol/No/Tahun
1	The Comparison Between Three Regimens Chemotherapy Against the Decrease Number of Leukocyte and Incidence of Neutropenia.	Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research	10, 136, 2017
2	Genetic Polymorphisms and the Efficacy of Platinum-Based Chemotherapy	Pharmacogenomics and Personalized Medicine	427-444, 2020
3	Genetic polymorphisms and the clinical response to systemic lupus erythematosus treatment towards personalized medicine	Frontiers in Pharmacology	13, 820927, 2022
4	Genetic polymorphism related to ethambutol outcomes and susceptibility to toxicity	Frontiers in Genetics	14, 1118102, 2023
5	Investigating the Effect of Adherence to Antipsychotic Therapy on the Length of Stay and Number of Hospitalizations in Patients with Schizophrenia—A Descriptive Analysis	Patient preference and adherence,	2737-2747, 2023
6	Herbal Medicines as Complementary Therapy for Managing Complications in COVID-19 Patients with Diabetes Mellitus	Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity	135-146, 2025
7	Exploring Genetic Variants and Platinum Chemotherapy Response in Indonesian Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Insights from ERCC2 rs13181	OncoTargets and Therapy	767-776, 2024
8	EVALUASI PENGETAHUAN FAKTOR RESIKO DIABETES DAN DAMPAKNYA TERHADAP KADAR GULA DARAH SEWAKTU PADA MASYARAKAT KEMBANGAN UTARA, JAKARTA BARAT	Jurnal Abdi Insani	11 (3), 1183-1193, 2024

F. Pemakalah Seminar Ilmiah (Oral Presentation)

No.	Nama Pertemuan Ilmiah/Seminar	Judul Artikel Ilmiah	Waktu dan Tempat
1	Post Graduate Seminar on Pharmaceutical Sciences (PSPS) Optimizing Health System Transformation : roles, Challenges, and Innovation of Pharmacist”	ERCC2 polymorphisms related to platinum-based chemotherapy responses: A Cohort of Indonesian Non-Small Cell Lung Cancer Patients	Universitas Padjadjaran 2023
2	Seminar Nasional Farmasi dengan tema "Peran Farmasis Dalam Mewujudkan Kemandirian Kesehatan Nasional Menuju Indonesia 5.0	Polimorfisme ERCC2 rs13181 dan ERCC1 rs11615 pada Pasien Kanker Paru jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil di Indonesia: Upaya Pendekatan Personalized Medicine	Institut Teknologi Bandung, 2024
3	The 4th International Seminar on Expo of Jamu (4th ISEJ) <i>“Trends in Health and Beauty: Harnessing the Power of Natural Products”</i>	Exploring Genetic Variants and Platinum Chemotherapy Response in Indonesian Non-Small Cell Lung Cancer Patients: Insights from ERCC2 rs13181	Universitas Padjadjaran, 2024

G. Karya Buku

No.	Judul Buku	Penulis	Tahun	Jumlah Halaman	Penerbit
1					
2					

H. Perolehan HKI

No.	Judul/Tema HKI	Tahun	Jenis	Nomor P/ID
1	UPAYA PENCEGAHAN DIABETES DENGAN MENERAPKAN POLA HIDUP SEHAT DI KEMBANGAN UTARA, KEC. KEMBANGAN, KOTA JAKARTA BARAT, DAERAH KHUSUS JAKARTA	2024	Alat Peraga	000764210

2	EDUKASI FAKTOR RESIKO DAN PENCEGAHAN DIABETES MELLITUS TIPE II	2024	Poster	000764194
---	--	------	--------	-----------

I. Pengalaman Merumuskan Kebijakan Publik/Rekayasa Sosial lainnya

No.	Judul/Tema/Jenis Rekayasa Sosial Lainnya yang Telah Diterapkan	Tahun	Tempat Penerapan	Respon Masyarakat
1				
2				

J. Penghargaan dalam 10 Tahun Terakhir (dari pemerintah, asosiasi atau institusi lainnya)

No.	Jenis Penghargaan	Institusi Pemberi Penghargaan	Tahun
1	3rd Winner Oral Presentation	Universitas Padjadjaran	2023
2			

Jakarta,

Anggota pengusul,

Dr. apt. Nadiya Nurul Afifah, M.Farm.Klin

Surat Tugas Penelitian

Surat Tugas Penelitian

24/02/25 14.14

SURAT TUGAS **No. 013/ST-PEN/LPPM/UEU/II/2025**

Yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : LARAS SITOAYU, S.Gz, M.K.M
Jabatan : Kepala LPPM

Menugaskan nama-nama dibawah ini:

No.	Nama	Jabatan	NIDN/NIDK/NUP	Fakultas
1	Dr. NADIYA NURUL AFIFAH, S.Farm., M.Farm., Apt.	Ketua	0323069402	Fakultas Ilmu-Ilmu Kesehatan

Untuk melakukan kegiatan penelitian dengan judul:
"POLIMORFISME GENETIK PADA PASIEN KANKER PARU DI INDONESIA : PROSES MENUJU PENDEKATAN
PENGOBATAN MODERN"

Demikian surat tugas ini dibuat untuk dipergunakan sebagaimana mestinya.

Jakarta, 24 Februari 2025
Kepala LPPM

LARAS SITOAYU, S.Gz, M.K.M
NIK. 215080596





ERCC2 rs13181 and ERCC1 rs11615 polymorphisms in non-small cell lung cancer patients in West Java: towards personalized medicine approaches

Nadiya Nurul Afifah^{ab*}, M. Fariz Effendi^a, Ajeng Diantini^a, Melisa Intan Barliana^c, Ruri Intania^d

^aDepartment of Pharmacology and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universitas Padjadjaran, Indonesia

^bDepartment of Pharmacy, Faculty of Health Sciences, Universitas Esa Unggul, Indonesia

^cDepartment of Biological Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Universitas Padjadjaran, Indonesia

^dRotinsulu Lung Hospital, Bandung, Indonesia

ABSTRACT

Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) is a disease with a high incidence rate, low survival due to late diagnosis and treatment delays, and varying effectiveness of platinum-based chemotherapy. Individual responses to platinum-based chemotherapy are influenced by genetic polymorphisms in genes affecting pharmacokinetic and pharmacodynamic mechanisms. This study focuses on identifying polymorphisms in the *ERCC2* and *ERCC1* genes, which play a role in platinum pharmacodynamics, and their effects on chemotherapy response. The study involved 23 NSCLC patients conducted at Dr. H.A. Rotinsulu Lung Hospital in Bandung. Polymorphism data were obtained through genotype analysis using sequencing methods from prospective whole blood samples of patients, while chemotherapy effectiveness was assessed by evaluating chemotherapy response using the RECIST 1.1 method, and radiological response prediction and prognostic factors were determined through CYFRA 21-1 levels. The results showed an OR of 0.964 (95% CI: 0.160 - 5.795) for *ERCC2* rs13181 CC + AC vs. AA against chemotherapy response evaluation by RECIST 1.1, and 0.722 (95% CI: 0.062 - 8.464) against CYFRA 21-1 values. Meanwhile, for *ERCC1* rs11615, an OR of 0.268 (95% CI: 0.046 - 1.548) CT + TT vs. CC for RECIST 1.1 and 0.3 (95% CI: 0.026 - 3.427) for CYFRA 21-1 values were obtained. In clinical interpretation, it is known that variant alleles at rs13181 and rs11615 have potential for better chemotherapy response although not statistically significant ($p > 0.05$), these results can be considered when assessing patient response to chemotherapy within six cycles. This study provides initial data and forms the basis for future comprehensive cohort observational research.

Article history:

Received 08 Aug 2024

Revised 09 Dec 2024

Accepted 22 Jan 2025

Available online 28 Feb 2025

Keywords:

ERCC1

ERCC2

RECIST 1.1

CYFRA 21-1

platinum-based

*Corresponding authors:

nadiya.nurul@esaunggul.ac.id

DOI:

e-ISSN 2686-1623/© 2025 The Author(s). Published by Institut Teknologi
Bandung. An open access article under CC BY license