



KONJUGAT ANTIBODI-OBAT SEBAGAI PENDEKATAN PENGobatan ALTERNATIF UNTUK KANKER PARU BUKAN SEL KECIL (NSCLC) DI TENGAH PENINGKATAN RESISTENSI TERAPI: TINJAUAN SISTEMATIS

Meisya Diffa Amalia Putri¹, Ahsanal Kasasiah²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang
ahsanal.kasasiah@fkes.unsika.ac.id

Abstrak

Kanker paru bukan sel kecil atau *non-small cell lung cancer* (NSCLC) adalah jenis kanker paru yang paling umum dan memiliki tantangan signifikan dalam pengobatan, terutama terkait dengan resistensi terhadap terapi yang ditargetkan. Resistensi ini sering disebabkan oleh mutasi sekunder atau aktivasi jalur pensinyalan alternatif, yang mengurangi efektivitas terapi yang ada. Konjugat antibodi-obat atau *antibody-drug conjugate* (ADC) telah muncul sebagai pendekatan terapeutik inovatif yang menjanjikan untuk mengatasi tantangan tersebut. Konjugat antibodi-obat atau *antibody-drug conjugate* (ADC) menggabungkan antibodi monoklonal spesifik dengan muatan aktif, memungkinkan pengiriman terapi yang lebih tepat dan mengurangi dampak pada jaringan sehat. Dalam artikel ini, kami mengeksplorasi berbagai ADC yang sedang dalam pengembangan dan telah menunjukkan efikasi sebagai alternatif terapi untuk NSCLC, termasuk BL-B01D1, trastuzumab deruxtecan, dan sacituzumab govitecan. Meskipun ADC menawarkan harapan baru, perhatian perlu diberikan pada efek samping signifikan, seperti neutropenia dan anemia, yang dapat mempengaruhi kualitas hidup pasien. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengeksplorasi efektivitas jangka panjang, biomarker yang terkait, dan strategi manajemen efek samping. Dengan pendekatan ini, ADC berpotensi menjadi bagian penting dalam strategi terapeutik untuk NSCLC.

Kata Kunci: Konjugat Antibodi-Obat, Uji Klinis, Kanker Paru Non-Sel Kecil.

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common type of lung cancer and poses significant challenges in treatment, particularly with regard to resistance to targeted therapies. This resistance is often caused by secondary mutations or activation of alternative signaling pathways, which reduces the effectiveness of existing therapies. Antibody-drug conjugates (ADCs) have emerged as a promising innovative therapeutic approach to overcome these challenges. Antibody-drug conjugates (ADCs) combine specific monoclonal antibodies with active payloads, enabling more precise delivery of therapeutics and reduced impact on healthy tissues. In this article, we explore various ADCs that are in development and have shown efficacy as therapeutic alternatives for NSCLC, including BL-B01D1, trastuzumab deruxtecan, and sacituzumab govitecan. Although ADCs offer new hope, attention needs to be paid to significant side effects, such as neutropenia and anemia, which can affect patients' quality of life. Further research is needed to explore long-term effectiveness, associated biomarkers, and side effect management strategies. With this approach, ADCs have the potential to become an important part of the therapeutic strategy for NSCLC.

Keywords: Antibody-Drug Conjugates, Clinical Trial, Non-Small Cell Lung Cancer.

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2025

✉Corresponding author :

Address : Karawang

Email : ahsanal.kasasiah@fkes.unsika.ac.id

PENDAHULUAN

Pada tahun 2020, kanker paru-paru menempati peringkat kedua sebagai jenis kanker terbanyak di dunia, dengan 2,21 juta kasus baru, setelah kanker payudara. Kanker ini juga merupakan penyebab utama kematian terkait kanker di seluruh dunia, dengan 1,8 juta kematian, diikuti oleh kanker kolorektal dan hati (Bray et al., 2024; Schabath & Cote, 2019; Sung et al., 2021; WHO, 2022). Kanker paru-paru memberikan kontribusi signifikan terhadap tingginya angka mortalitas global akibat kanker, dengan sebagian besar kasus dan kematian terjadi di Asia, yang menyumbang 63,1% dari total kasus dan 62,9% dari total kematian (GLOBOCAN, 2022). Di Indonesia, prevalensi kanker menunjukkan peningkatan, dari 1,4 per 1.000 orang pada tahun 2013 menjadi 1,8 per 1.000 orang pada tahun 2018 (Kemenkes RI, 2018). Kasus kanker paru-paru di Indonesia terbagi dalam beberapa jenis dengan karakteristik yang berbeda-beda, yang memengaruhi pola penyebaran dan angka kejadian.

Secara umum, kanker paru-paru dibagi menjadi dua jenis utama, yaitu kanker paru sel kecil atau *small cell lung cancer* (SCLC) dan kanker paru bukan sel kecil atau *non-small cell lung cancer* (NSCLC). Sekitar 10% hingga 15% dari seluruh kasus kanker paru adalah SCLC, sementara sekitar 80% hingga 85% lainnya adalah NSCLC (American Cancer Society, 2024; Dayen et al., 2017; Kriegsmann et al., 2020). Menurut klasifikasi Organisasi Kesehatan Dunia atau *World Health Organization* (WHO), NSCLC terbagi menjadi tiga jenis utama: adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma sel besar (Lu et al., 2019; Takamochi et al., 2016; Travis et al., 2015). Adenokarsinoma merupakan subtipe histologis yang paling umum pada kanker paru primer, menyumbang lebih dari 40% dari seluruh kasus, dan frekuensinya terus meningkat (Lortet-Tieulent et al., 2014; Meza et al., 2015). Karsinoma sel skuamosa menyumbang sekitar 30% dari seluruh kasus NSCLC (Brahmer et al., 2015; Soria et al., 2015), sedangkan karsinoma sel besar mencakup sekitar 5% hingga 10% dari seluruh kasus kanker paru (Liang et al., 2015).

NSCLC dan SCLC memiliki karakteristik klinis yang berbeda, yang memengaruhi diagnosis, pengobatan, dan prognosis. NSCLC sering kali baru terdiagnosis pada stadium lanjut karena umumnya tidak menunjukkan gejala signifikan pada tahap awal, sehingga menyebabkan keterlambatan diagnosis dan tingginya angka kematian (Soetandyo et al., 2020). Gejala yang paling umum meliputi batuk, hemoptisis, nyeri dada, dispnea, serta penurunan berat badan, yang biasanya muncul pada manifestasi klinis kanker paru (Ettinger et al., 2022; Hu et al., 2018; Kocher

et al., 2015). Di sisi lain, SCLC cenderung bermetastasis lebih awal dan dianggap lebih agresif dibandingkan NSCLC (Lu et al., 2019; Warkentin et al., 2018). Salah satu area metastasis yang umum pada kedua jenis kanker ini adalah sistem saraf pusat (SSP), dengan sekitar 50% pasien NSCLC atau SCLC mengalami metastasis otak, yang meningkatkan morbiditas dan mortalitas serta dapat menyebabkan defisit neurologis akut, gangguan kognitif, dan kejang (Wang et al., 2014).

Faktor risiko seperti kebiasaan merokok berperan besar dalam tingginya angka kejadian kanker paru-paru, khususnya pada pria. Pria memiliki risiko lebih tinggi untuk terkena kanker paru, terutama jenis NSCLC seperti adenokarsinoma, yang lebih umum dibandingkan karsinoma sel skuamosa. Kondisi ini sangat terkait dengan kebiasaan merokok (Diapari Pohan et al., 2023; Laily et al., 2020; Tarigan et al., 2019; Wang et al., 2014). Asap rokok menghasilkan hidrokarbon aromatik polisiklik (PAH) yang menginduksi karsinoma sel skuamosa dan N-nitrosamin spesifik tembakau (TSNA) yang menginduksi adenokarsinoma (Yershova et al., 2016). Selain itu, paparan karsinogen lingkungan, seperti asbes, juga berperan dalam meningkatkan risiko kanker paru (Huh et al., 2021; Suraya et al., 2020; Tamura et al., 2018; Tarigan et al., 2019). Perokok pasif memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk didiagnosis pada stadium lanjut kanker paru dan cenderung mengembangkan adenokarsinoma dibandingkan dengan mantan perokok atau perokok aktif (Dias et al., 2017; X. Wang et al., 2023).

Mengingat faktor risiko dan tingginya prevalensi NSCLC, penatalaksanaan penyakit ini sangat bergantung pada stadium dan karakteristik individu pasien. Penatalaksanaan NSCLC didasarkan pada stadium penyakit (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017) serta faktor-faktor seperti karakteristik histologis, molekuler, status penampilan, dan komorbiditas pasien (Coakley & Popat, 2020; Gandhi et al., 2018), serta pengujian penanda biologis (Ettinger et al., 2022). Pada stadium awal (I-IIIa), pengobatan utama NSCLC adalah pembedahan, yang sering kali diikuti dengan kemoterapi adjuvan untuk mengurangi risiko kekambuhan. Sementara pada stadium lanjut (IIIB-IV) yang tidak dapat dioperasi, terapi yang dipilih meliputi kemoradiasi, sedangkan pada kasus metastasis, perawatan paliatif diberikan untuk mengurangi gejala (Komite Penanggulangan Kanker Nasional, 2017). Namun, beberapa studi menunjukkan bahwa kemoterapi pada pasien NSCLC stadium lanjut dapat memberikan efek negatif terhadap kualitas hidup dibandingkan dengan kondisi sebelum terapi dimulai (Daroszewski et al., 2019; Shallwani et al., 2016).

Di sisi lain, terapi bertarget kini menjadi pendekatan utama dalam pengobatan NSCLC stadium lanjut dengan mutasi spesifik. Berdasarkan pedoman terbaru dari Jaringan Kanker Komprehensif Nasional atau *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), terapi ini direkomendasikan setelah melakukan pengujian biomarker untuk memastikan sub tipe histologis dan mutasi genetik tumor, yang terbukti dapat meningkatkan kelangsungan hidup dan kualitas hidup pasien secara signifikan dibandingkan dengan kemoterapi konvensional (Ettinger et al., 2022; Liu et al., 2020). Meskipun demikian, resistensi terhadap terapi bertarget pada NSCLC tetap menjadi tantangan besar. Terapi yang menargetkan *driver mutation* seperti EGFR, ALK, ROS1, dan MET pada awalnya menunjukkan respons positif, namun sel kanker sering kali mengembangkan resistensi melalui mutasi tambahan (*on-target*) atau aktivasi jalur pensinyalan alternatif (*off-target*) (Liu et al., 2020). Beberapa peneliti telah mengidentifikasi mutasi spesifik yang menyebabkan resistensi ini, seperti mutasi ALK (I1171) yang menimbulkan resistensi terhadap alectinib (Gainor et al., 2016), mutasi ROS1 (G2032R) yang menghambat efektivitas crizotinib dan lorlatinib (Lin et al., 2021) serta mutasi EGFR (C797S) dan amplifikasi MET yang mengurangi efektivitas osimertinib (Chmielecki et al., 2023). Selain itu, mutasi non-V600 pada BRAF (seperti G469V) tidak merespons dabrafenib dan trametinib (Negrao et al., 2020), sementara transisi epitel-mesenkimal (EMT) mengaktifkan jalur PI3K yang menyebabkan resistensi terhadap inhibitor KRAS seperti AMG510 (Adachi et al., 2020). Temuan-temuan ini menyoroti pentingnya penelitian berkelanjutan untuk mengatasi resistensi dalam terapi bertarget pada NSCLC.

Salah satu inovasi menjanjikan untuk mengatasi resistensi terapi pada NSCLC adalah pengembangan konjugat antibodi-obat atau *antibody-drug conjugate* (ADC). ADC adalah obat biofarmasi yang menggabungkan antibodi monoklonal (mAb) dengan muatan aktif (*payload*) untuk mengirimkan terapi langsung ke sel kanker, sehingga meningkatkan efektivitas terapi dan mengurangi toksisitas pada jaringan sehat. ADC memiliki potensi besar dalam terapi kanker yang ditargetkan karena secara selektif menghantarkan obat ke sel-sel kanker (Shen et al., 2024; Takakura et al., 2024). ADC bekerja dengan menggunakan antibodi monoklonal (mAb) yang selektif terhadap antigen tumor, linker yang stabil namun mudah terurai pada target, serta muatan aktif yang dapat menginduksi kematian sel kanker. Efek '*bystander*' yang dihasilkan oleh ADC juga dapat membunuh sel kanker di sekitar target (Jin et al., 2022; Sau et al., 2017). Keunggulan spesifisitas yang tinggi, stabilitas dalam sirkulasi, dan efisiensi internalisasi menjadikan ADC lebih unggul dibandingkan

kemoterapi standar, sehingga ADC merupakan pendekatan potensial untuk pasien NSCLC yang mengalami resistensi terhadap terapi bertarget (Yang et al., 2023).

Dalam tinjauan ini akan dikaji secara komprehensif penggunaan konjugat antibodi-obat atau *antibody-drug conjugate* (ADC) sebagai terapi alternatif untuk kanker paru bukan sel kecil atau *non-small cell lung cancer* (NSCLC), dengan fokus pada mekanisme resistensi yang diatasi, hasil klinis, efek samping yang terkait, serta status uji klinis yang sedang berlangsung.

METODE

Tinjauan sistematik ini dilakukan dengan pendekatan yang terstruktur, melibatkan pencarian, analisis, dan pemilahan literatur untuk mengeksplorasi konjugat antibodi-obat sebagai pendekatan pengobatan alternatif untuk kanker paru bukan sel kecil (NSCLC) di tengah peningkatan resistensi terapi. Penelitian ini berfokus pada populasi pasien NSCLC yang tengah menjalani fase uji klinis terapi ADC. Intervensi utama yang dikaji adalah penggunaan ADC sebagai pendekatan pengobatan terhadap NSCLC, sementara kelompok pembanding mencakup pasien yang menerima terapi alternatif seperti kemoterapi standar, terapi target lainnya, atau kelompok kontrol tanpa terapi ADC. Efektivitas ADC dalam menangani resistensi terapi dievaluasi melalui perubahan hasil klinis yang mencakup *Objective Response Rate* (ORR), *Progression-Free Survival* (PFS), *Overall Survival* (OS), serta profil efek samping yang terkait. Rincian lebih lanjut dapat dilihat pada Tabel 1.

	Inklusi	Eksklusi
<i>Population</i>	Pasien dengan kanker paru bukan sel kecil (NSCLC) yang sedang menjalani fase uji klinis terapi konjugat antibodi-obat (ADC).	Studi yang dilakukan pada hewan model, studi <i>in vitro</i> , studi <i>in silico</i> , serta pasien yang tidak didiagnosis dengan kanker paru bukan sel kecil (NSCLC) atau tidak berada pada fase uji klinis.
<i>Intervetion</i>	Penggunaan konjugat antibodi-obat (ADC) untuk pengobatan NSCLC.	Tidak menggunakan konjugat antibodi-obat (ADC) sebagai metode pengobatan untuk NSCLC.

Comparison	Pengobatan dengan terapi lain (misalnya, kemoterapi standar, terapi target lainnya) atau kelompok kontrol yang tidak mendapatkan terapi ADC.	Tidak ada kelompok perbandingan dengan pengobatan lain atau kelompok kontrol.
Outcome	Perubahan pada hasil klinis yang terkait dengan terapi konjugat antibodi-obat (ADC) pada pasien NSCLC, yang diukur melalui <i>Objective Response Rate</i> (ORR), <i>Progression-Free Survival</i> (PFS), <i>Overall Survival</i> (OS), dan efek samping yang terkait dengan terapi ADC.	Studi yang tidak melaporkan perubahan pada hasil klinis yang terkait dengan terapi konjugat antibodi-obat (ADC) pada pasien NSCLC.

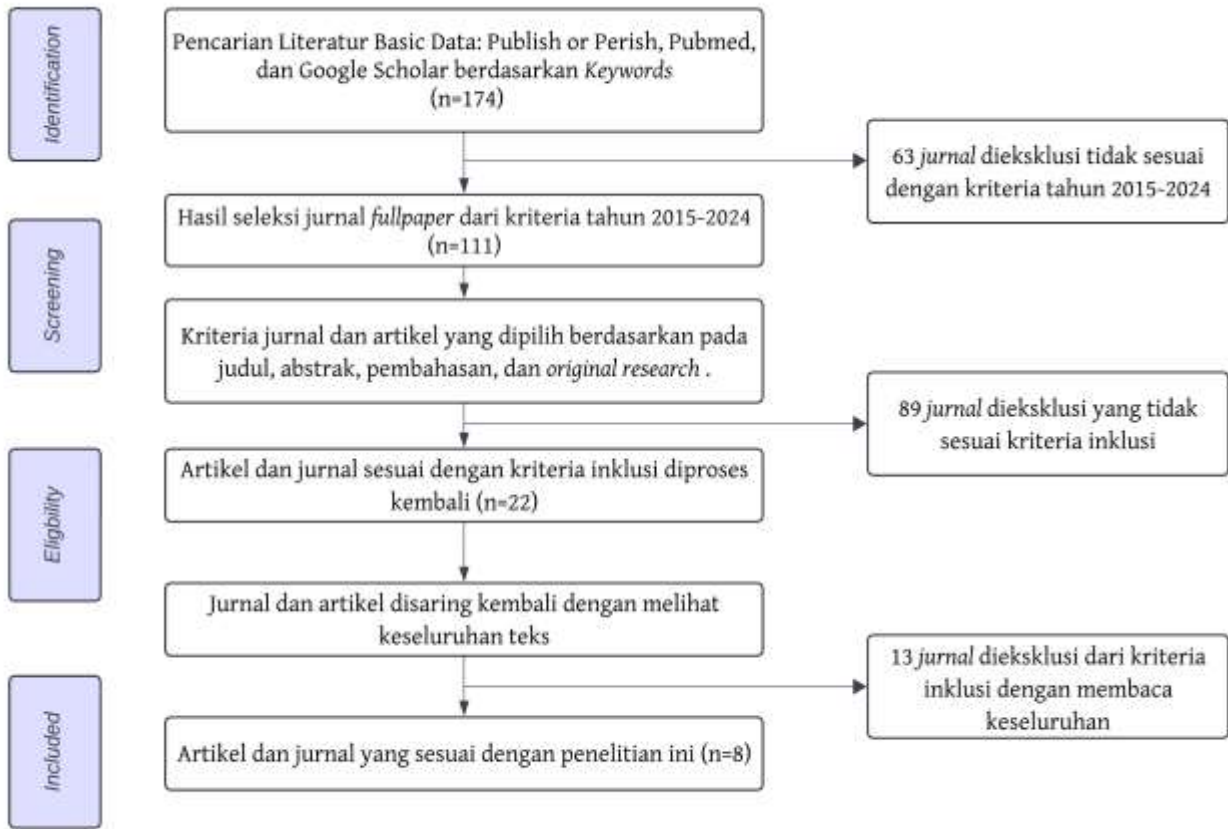
Tabel 1. PICO Framework

Sumber literatur dikumpulkan dari berbagai database elektronik, termasuk PubMed dan Google Scholar, dengan menggunakan perangkat

lunak Publish or Perish. Pencarian dilakukan menggunakan kata kunci "*antibody-drug conjugates*", "*clinical trial*", dan "*non-small cell lung cancer*". Kriteria inklusi yang digunakan untuk memilih literatur yang relevan meliputi, artikel atau jurnal *full paper* yang diterbitkan dalam kurun waktu maksimal 10 tahun terakhir (2015-2024), artikel yang relevan dipilih berdasarkan judul, abstrak, kata kunci, dan pembahasan yang sesuai dengan topik yang sedang dibahas, serta dibatasi oleh penelitian asli (*original research*), artikel yang dipilih harus ditulis dalam bahasa Indonesia dan/atau bahasa Inggris untuk memfasilitasi pemahaman dan analisis yang lebih baik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada tahap awal penelusuran, sebanyak 174 artikel ditemukan. Artikel-artikel tersebut kemudian disaring dan dievaluasi sesuai dengan kriteria inklusi yang telah ditetapkan. Setelah proses penyaringan, dihasilkan 8 artikel yang relevan dan memenuhi kriteria untuk dianalisis lebih lanjut dalam penelitian ini. Proses seleksi dilakukan dengan menggunakan pedoman PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) untuk memastikan transparansi dan akurasi dalam pelaporan hasil (lihat Gambar 1).



Gambar 1. Diagram alur PRISMA

Konjugat antibodi-obat (ADC) telah mendapatkan perhatian luas dalam pengobatan kanker paru non-sel kecil (NSCLC) karena kemampuannya untuk mengatasi resistensi terhadap terapi konvensional. ADC menggabungkan antibodi monoklonal yang spesifik terhadap antigen pada permukaan sel kanker dengan obat sitotoksik yang kuat melalui penghubung (linker) yang dirancang dengan stabilitas optimal, memungkinkan pengiriman langsung obat ke sel target dan meminimalkan kerusakan pada jaringan sehat (Jin et al., 2022; Sau et al., 2017). Hal ini menjadikan ADC sebagai solusi yang potensial dan inovatif dalam melawan kanker yang resisten terhadap terapi standar. Fleksibilitas dalam desain ADC juga memungkinkan penyesuaian terapi sesuai karakteristik kanker yang dihadapi.

Beberapa ADC menunjukkan keberagaman dalam target molekuler dan payload yang digunakan (Tabel 2). Contohnya, BL-B01D1 menargetkan EGFR dan HER3 menggunakan payload penghambat topoisomerase I (Ma et al., 2024), sementara trastuzumab deruxtecan dan SHR-A1811 dirancang untuk menargetkan HER2 dengan payload serupa (B. T. Li et al., 2024; Z. Li et al., 2024). ADC lain, seperti sacituzumab govitecan dan lifastuzumab vedotin, menargetkan protein non-RTK seperti Trop-2 dan NaPi2b, dengan payload yang menghambat topoisomerase I atau tubulin (Bardia et al., 2021; Gerber et al., 2020). Perbedaan dalam desain penghubung, seperti tetrapeptida atau valin-sitrulin, turut memengaruhi stabilitas dan pelepasan payload, menekankan pentingnya strategi personalisasi terapi yang relevan dalam menghadapi tantangan pengobatan kanker kompleks, seperti dalam hal pengembangan ADC.

Penggunaan ADC dalam terapi NSCLC telah menunjukkan hasil yang menjanjikan, khususnya dalam mengatasi resistensi terhadap terapi konvensional. ADC BL-B01D1 mencatatkan respons objektif (ORR) hingga 52,5% pada pasien dengan mutasi EGFR (Ma et al., 2024), sementara trastuzumab deruxtecan dan SHR-A1811 masing-masing mencatatkan ORR sebesar 32,4% dan 41,9%, dengan durasi respons lebih dari 13 bulan (B. T. Li et al., 2024; Z. Li et al., 2024). Selain itu, ADC seperti telisotuzumab vedotin yang menargetkan c-Met menunjukkan ORR sebesar 28% dengan durasi respons 8,7 bulan (Camidge et al., 2021). Sacituzumab govitecan dan

lifastuzumab vedotin juga memberikan tingkat pengendalian penyakit yang tinggi, dengan mayoritas pasien menunjukkan pengurangan ukuran tumor (Gerber et al., 2020; Heist et al., 2017). Meski ADC seperti trastuzumab emtansine menunjukkan hasil menjanjikan pada subkelompok tertentu dengan ORR 38,1% (Iwama et al., 2021), tantangan terkait dosis dan efek samping tetap menjadi perhatian. Oleh karena itu, pengembangan ADC lebih lanjut diperlukan untuk memperluas cakupan terapi dan memastikan manfaatnya dapat dirasakan oleh populasi pasien yang lebih luas.

Keunggulan utama ADC dibandingkan terapi konvensional terletak pada selektivitasnya yang tinggi, yang secara signifikan mengurangi efek samping pada jaringan normal. ADC dirancang untuk secara spesifik menargetkan molekul yang diekspresikan oleh sel kanker, sehingga meminimalkan kerusakan pada sel sehat (Yusuf, 2022). Sebagai contoh, lifastuzumab vedotin, yang menargetkan NaPi2b, menunjukkan respons parsial pada pasien yang sebelumnya tidak merespons beberapa lini terapi, dengan efek samping yang lebih terkontrol dibandingkan kemoterapi konvensional (Gerber et al., 2020). Dengan mekanisme ini, ADC tidak hanya efektif dalam mengatasi resistensi, tetapi juga memberikan keuntungan dalam mengurangi toksisitas sistemik yang sering menjadi masalah utama dalam kemoterapi konvensional dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

Meskipun ADC menawarkan banyak keuntungan, tantangan terkait efek samping tetap menjadi kendala signifikan dalam penerapannya. Toksisitas hematologi seperti leukopenia, neutropenia, dan trombositopenia, serta efek gastrointestinal seperti mual dan penurunan nafsu makan sering dilaporkan dalam uji klinis ADC, seperti yang terjadi pada BL-B01D1, trastuzumab deruxtecan, dan SHR-A1811 (B. T. Li et al., 2024; Z. Li et al., 2024). Selain itu, ADC lain seperti sacituzumab govitecan dan telisotuzumab vedotin juga dikaitkan dengan neuropati perifer, kelelahan, dan diare (Bardia et al., 2021; Camidge et al., 2021), sementara lifastuzumab vedotin dan trastuzumab emtansine dilaporkan meningkatkan enzim hati dan menyebabkan trombositopenia (Gerber et al., 2020; Iwama et al., 2021). Oleh karena itu, pengembangan ADC harus mencakup strategi untuk meminimalkan efek samping ini dan meningkatkan tolerabilitas terapi.

Tabel 2. Profil Klinis dan Efek Samping dari Konjugat Antibodi-Obat (ADC) dalam Pengobatan Kanker Paru Bukan Sel Kecil (NSCLC)

No.	ADC	Target Molekul	Payload	Mekanisme Resistensi yang Diatasi	Hasil Klinis (Respons dan Efikasi)	Status Uji Klinis	Efek Samping	Referensi
1.	BL-B01D1	EGFR dan HER3	Ed04	Resistensi terhadap terapi EGFR dan HER3.	ORR sebesar 52,5% pada NSCLC mutan EGFR dan 31% pada NSCLC tipe liar EGFR.	Fase I	Toksitas hematologi dilaporkan antara 32% hingga 47%, mencakup leukopenia, neutropenia, dan trombositopenia, serta efek samping gastrointestinal seperti mual, penurunan nafsu makan, dan muntah, dengan efek dermatologis berupa alopecia.	Ma et al. (2024)
2.	Trastuzumab deruxtecane-can	HER2	Deruxtecane	Mengatasi mutasi aktivasi HER2.	ORR sebesar 29,4% (tinjauan independen) dan 32,4% (penilaian investigator, dengan median PFS masing-masing 5,4 bulan dan 4,4 bulan. Median OS tercatat 10,9 bulan, dengan durabilitas respons lebih dari 18 bulan.	Fase II	Anemia, penurunan jumlah neutrofil, penyakit paru interstitial (pneumonitis), peritonitis, pneumonia, mual, dan kelelahan.	B. T. Li et al. (2024)
3.	Telisozumab Vedotin (Teliso-V)	c-Met	MMAE	Mutasi MET exon 14 skipping, amplifikasi MET, serta ekspresi c-Met yang tinggi tanpa mutasi atau amplifikasi spesifik.	ORR sebesar 23% (95% CI, 10,8–38,5), dengan ORR sebesar 28% (95% CI, 9,7–53,5) pada dosis setiap 2 minggu dan 18% (95% CI, 5,2–40,3) pada dosis setiap 3 minggu. Median DOR tercatat 8,7 bulan dan tingkat pengendalian penyakit sebesar 70%. Median PFS pada kelompok 2 minggu adalah 8,0 bulan, dan pada kelompok 3 minggu belum tercapai. Durasi pengobatan median masing-masing adalah 19,6 minggu dan 6,1 minggu.	Fase II	Neuropati perifer (semua jenis), kelelahan, mual, dan pusing pada dosis 2 minggu sekali; serta kelelahan, mual, dan dispnea pada dosis 3 minggu sekali.	Camidge et al. (2021)
4.	Sacituzumab Govitecan (IMM U-132)	Trop-2	SN-38	Mengatasi resistensi pada pasien kanker paru non-sel kecil metastatik (mNSCLC) yang telah mengalami kegagalan pada	Sebanyak 19% pasien mencapai respons parsial (PR) dan 49% mengalami penyakit stabil (SD), dengan 67% pasien menunjukkan pengurangan ukuran tumor, waktu rata-rata untuk respons tumor tercatat 3,8 bulan, durasi respons rata-rata 6 bulan, Clinical Benefit Rate (CBR) mencapai 43%, dan median waktu bebas	Fase I	Neutropenia (28%), leukemia (9%), pneumonia (9%), diare (7%), mual (7%), dan kelelahan (6%). Neutropenia tingkat 3 dan 4 lebih umum terjadi pada dosis 10 mg/kg (30%) dibandingkan 8 mg/kg (13%).	Heist et al. (2017)

				beberapa lini pengobatan sebelumnya.	progresi (PFS) adalah 10,3 bulan.				
5.	Lifastu-zumab Vedotin	NaPi2b	MMAE	Mengatasi resistensi terhadap beberapa lini terapi sebelumnya dengan menargetkan ekspresi protein NaPi2b yang tinggi (IHC 2+/3+) sebagai penanda pada sel kanker.	Respons parsial (PR) dicapai pada satu dari empat pasien (25%) yang menerima dosis 1,8 mg/kg, serta pada tiga dari 45 pasien (7%) yang menerima dosis 2,4 mg/kg. Durasi respons (DOR) bervariasi dari 132 hingga 317 hari, dengan median 161 hari.	Fase I	Efek paling umum adalah kelelahan (52%), mual (38%), penurunan nafsu makan (33%), neuropati sensorik perifer (29%), dan muntah (24%).	Gerber et al. (2020)	
6.	SHR-A1811	HER2	DNA topoisomerase I (SHR-169265)	Mengatasi resistensi yang umumnya berkembang terhadap terapi anti-HER2.	Dalam studi ini, dari 63 pasien, 24 pasien menunjukkan respons parsial terhadap SHR-A1811, menghasilkan ORR sebesar 38,1%. Respons positif ditemukan baik pada pasien yang pernah maupun yang belum menjalani pengobatan anti-HER2 sebelumnya. Sebanyak 33 pasien (52,4%) memiliki penyakit stabil, dengan DCR mencapai 90,5% (95% CI: 80,4–96,4). Pada kelompok dosis 4,8 mg/kg, ORR dan DCR masing-masing adalah 41,9% (95% CI: 27,0–57,9) dan 95,3% (95% CI: 84,2–99,4) sedangkan pada dosis 5,6 mg/kg nilai ini menurun menjadi 9,1% (95% CI: 0,2–41,3) dan 72,7% (95% CI: 39,0–94,0). Berdasarkan hasil ini, dosis 4,8 mg/kg direkomendasikan untuk fase 2 (RP2D). Dari 24 pasien yang merespons, 15 masih menunjukkan respons, dengan DoR 10,3 bulan (95% CI: 5,5–tidak tercapai, dan pada kelompok 4,8 mg/kg didapat median DoR adalah 13,7 bulan (95% CI: 5,5–tidak tercapai), dan 13 dari 18 respons tetap bertahan. PFS median untuk semua dosis adalah 9,5 bulan (95% CI:	Fase I	Penurunan jumlah neutrofil (30,2%), penurunan jumlah sel darah putih (22,2%), anemia (14,3%), dan penurunan jumlah trombosit (12,7%) tercatat sebagai efek samping yang paling sering terjadi, dengan tujuh pasien (11,1%) juga mengalami ILD yang terkait dengan pengobatan.	Z. Li et al. (2024)	

					7,1–11,7), dan pada kelompok 4,8 mg/kg mencapai 8,4 bulan (95% CI: 7,1–15,0), dengan satu pasien bertahan lebih dari 20,5 bulan. Kelangsungan hidup keseluruhan (OS) belum matang, dengan 14 kejadian tercatat (22,2%).				
7.	Trastuzumab Emtansine (T-DM1)	HER2	Emtansine (DM1, antimikrotubulus)	Resistensi pada NSCLC yang memiliki mutasi HER2, terutama pada mutasi penyisipan ekson-20 HER2.	Sebelas (52,4%) dari 21 pasien menunjukkan pengurangan ukuran tumor sejak awal, dengan 8 pasien (38,1%) mencapai respons parsial (PR) dan 3 pasien (14,3%) mempertahankan penyakit stabil (SD). Dengan demikian, ORR dan tingkat pengendalian penyakit masing-masing adalah 38,1% (IK 90%, 23,0–55,9%, P = 0,2091) dan 52,4% (IK 90%, 35,2–69,0%). Durasi median respons tercatat selama 3,5 bulan (95% CI, 2,7–6,5 bulan), sedangkan median PFS dan median OS masing-masing adalah 2,8 bulan (95% CI, 1,4–4,4 bulan) dan 8,1 bulan (95% CI, 3,5–13,2 bulan).	Fase II	Kejadian buruk paling umum adalah trombositopenia (63,6%), peningkatan enzim hati AST (45,5%) dan ALT (40,9%), penurunan nafsu makan (31,8%), serta mual (31,8%), yang sebagian besar terjadi pada tingkat keparahan rendah hingga sedang (Grade 1-2). Trombositopenia merupakan satu-satunya kejadian buruk Grade 3 yang cukup sering (18,2%). Kejadian buruk berat lainnya, seperti disfungsi jantung dan perdarahan otak, sangat jarang tetapi menunjukkan risiko efek samping serius pada beberapa kasus.	Iwama et al. (2021)	
8.	Sacituzumab Govitecan (IMM U-132)	Trop-2	SN-38 (metabolit aktif dari irinotecan)	Mengatasi resistensi pada pasien kanker paru non-sel kecil metastatik (mNSCLC) yang telah mengalami kegagalan pada beberapa lini pengobatan sebelumnya.	Pada pasien NSCLC yang diberi dosis 10 mg/kg, pengobatan menghasilkan ORR 16,7%, dengan 9 pasien (16,7%) menunjukkan respons parsial dan 40,7% pasien mempertahankan kondisi penyakit yang stabil. DoR yang didapat sebesar 6 bulan, OS 7,3 bulan, dan PFS 4,4 bulan. Serta CBR mencapai 24,1%, menunjukkan manfaat klinis dalam mempertahankan stabilitas penyakit.	Fase I/II	Efek samping umum pada penelitian ini termasuk mual (62,6%), diare (56,2%), kelelahan (48,3%), alopecia (40,4%), dan neutropenia (57,8%), meskipun neutropenia demam jarang terjadi (5,5%).	Bardia et al. (2021)	

Potensi pengembangan ADC di masa depan sangat menjanjikan, terutama dengan adanya inovasi dalam desain linker yang lebih stabil dan *payload* yang lebih efektif. Pengembangan ADC dengan *payload* yang lebih kuat dan strategi kombinasi dengan terapi lain, seperti imunoterapi, dapat meningkatkan hasil klinis. Studi klinis lanjutan yang berfokus pada identifikasi biomarker yang dapat memprediksi respons terhadap ADC juga akan sangat bermanfaat dalam personalisasi terapi untuk pasien

NSCLC (Wulandari, 2022). Misalnya, ADC dengan *payload* baru yang lebih efektif dalam menghancurkan sel kanker tanpa meningkatkan toksisitas pada sel sehat akan menjadi fokus utama dalam penelitian mendatang. Selain itu, kombinasi ADC dengan terapi lain, seperti inhibitor *checkpoint* imun, dapat meningkatkan efektivitas terapi dan mengatasi resistensi yang berkembang.

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan penggunaan ADC, termasuk identifikasi biomarker prediktif untuk respons terapi, penanganan efek samping, dan pengembangan strategi untuk mengatasi resistensi sekunder. Studi-studi ini harus mencakup uji klinis fase lanjutan untuk memvalidasi efikasi dan keamanan ADC pada populasi pasien yang lebih luas. Penggunaan ADC dalam praktek klinis harus didasarkan pada pemahaman yang mendalam tentang profil risiko-manfaatnya, serta penilaian yang cermat terhadap pasien yang paling mungkin mendapat manfaat dari terapi ini.

Rekomendasi untuk penelitian selanjutnya termasuk pengembangan ADC dengan target molekul baru yang terkait dengan mekanisme resistensi yang berbeda, serta evaluasi kombinasi ADC dengan terapi lain untuk meningkatkan efikasi dan mengurangi efek samping. Selain itu, perlu adanya penelitian yang lebih mendalam tentang biomarker yang dapat memprediksi respons terhadap ADC, sehingga terapi dapat lebih dipersonalisasi dan disesuaikan dengan profil genetik dan molekuler pasien. Penelitian juga harus fokus pada pengembangan strategi untuk mengatasi resistensi yang mungkin berkembang terhadap ADC itu sendiri, termasuk kombinasi dengan agen lain yang dapat menghambat mekanisme resistensi yang berbeda.

Konjugat antibodi-obat (ADC) telah membuktikan potensi besar dalam mengatasi resistensi pada kanker paru non-sel kecil (NSCLC). Dengan selektivitas tinggi dan kemampuan untuk mengurangi efek samping pada jaringan normal, ADC menawarkan pendekatan yang lebih unggul dibandingkan terapi konvensional. Namun, tantangan seperti efek samping dan kemungkinan munculnya resistensi terhadap ADC tetap memerlukan perhatian melalui penelitian dan pengembangan yang berkelanjutan. Implikasi klinis menunjukkan bahwa personalisasi terapi berbasis biomarker dan strategi kombinasi akan menjadi kunci untuk meningkatkan hasil klinis pada pasien NSCLC di masa mendatang. Dengan inovasi yang terus berlanjut, ADC memiliki potensi menjadi salah satu pilar utama pengobatan kanker yang lebih efektif dan aman.

Harapan besar diletakkan pada pengembangan ADC yang lebih aman dan efisien untuk pasien. Dengan kemajuan dalam bioteknologi dan pemahaman yang lebih baik

tentang biologi kanker, ADC berpotensi menjadi alat utama dalam memerangi kanker paru non-sel kecil yang resisten. Upaya kolaboratif antara peneliti, praktisi klinis, dan industri farmasi sangat penting untuk mengoptimalkan potensi ADC, sehingga dapat memberikan solusi terapi yang lebih personal dan efektif. Dengan langkah-langkah ini, ADC diharapkan menjadi harapan baru bagi pasien kanker, menawarkan pengobatan yang lebih baik dan kualitas hidup yang lebih tinggi.

SIMPULAN

Penelitian ini telah berhasil menganalisis 8 artikel terpilih dari total 174 artikel awal yang sesuai dengan kriteria inklusi melalui proses penyaringan berbasis PRISMA. Analisis menunjukkan bahwa konjugat antibodi-obat (ADC) merupakan salah satu pendekatan terapi inovatif yang menjanjikan dalam pengobatan kanker paru non-sel kecil (NSCLC), khususnya dalam mengatasi resistensi terhadap terapi konvensional. Keunggulan ADC terletak pada selektivitasnya yang tinggi, memungkinkan penghantaran obat sitotoksik secara spesifik ke sel target, sehingga mengurangi kerusakan pada jaringan sehat dan meningkatkan kualitas hidup pasien.

Beragam ADC telah menunjukkan efikasi yang signifikan, seperti BL-B01D1, trastuzumab deruxtecan, SHR-A1811, dan sacituzumab govitecan, dengan tingkat respons yang bervariasi tergantung pada target molekuler dan *payload* yang digunakan. Meskipun demikian, efek samping seperti toksisitas hematologi dan gastrointestinal tetap menjadi tantangan utama, sehingga pengembangan ADC yang lebih stabil, aman, dan personalisasi terapi berbasis biomarker sangat diperlukan.

Inovasi dalam desain linker, *payload*, dan strategi kombinasi dengan terapi lain seperti imunoterapi menjadi fokus utama untuk meningkatkan efikasi dan mengatasi resistensi sekunder. Penelitian lebih lanjut yang mencakup identifikasi biomarker prediktif serta uji klinis lanjutan diperlukan untuk memvalidasi manfaat ADC pada populasi pasien yang lebih luas dan mendukung penggunaannya dalam praktik klinis. Dengan demikian, ADC memiliki potensi besar untuk menjadi bagian integral dalam pengobatan NSCLC yang lebih efektif dan aman di masa mendatang.

DAFTAR PUSTAKA

Adachi, Y., Ito, K., Hayashi, Y., Kimura, R., Tan, T. Z., Yamaguchi, R., & Ebi, H. (2020). Epithelial-to-mesenchymal transition is a cause of both intrinsic and acquired resistance to KRAS G12C inhibitor in KRAS G12C-mutant non-small cell lung cancer.

- Clinical Cancer Research*, 26(22), 5962–5973. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-2077>
- American Cancer Society. (2024). Lung Cancer. Diakses 15 Oktober 2024, dari <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/about/what-is.html>.
- Bardia, A., Messersmith, W. A., Kio, E. A., Berlin, J. D., Vahdat, L., Masters, G. A., Moroose, R., Santin, A. D., Kalinsky, K., Picozzi, V., O'Shaughnessy, J., Gray, J. E., Komiya, T., Lang, J. M., Chang, J. C., Starodub, A., Goldenberg, D. M., Sharkey, R. M., Maliakal, P., ... Ocean, A. J. (2021). Sacituzumab govitecan, a Trop-2-directed antibody-drug conjugate, for patients with epithelial cancer: final safety and efficacy results from the phase I/II IMMU-132-01 basket trial. *Annals of Oncology*, 32(6), 746–756. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.005>
- Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., Crinò, L., Eberhardt, W. E. E., Poddubskaya, E., Antonia, S., Pluzanski, A., Vokes, E. E., Holgado, E., Waterhouse, D., Ready, N., Gainor, J., Arén Frontera, O., Havel, L., Steins, M., Garassino, M. C., Aerts, J. G., Domine, M., ... Spigel, D. R. (2015). Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 373(2), 123–135. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1504627>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Camidge, D. R., Morgensztern, D., Heist, R. S., Barve, M., Vokes, E., Goldman, J. W., Hong, D. S., Bauer, T. M., Strickler, J. H., Angevin, E., Motwani, M., Parikh, A., Sun, Z., Bach, B. A., Wu, J., Komarnitsky, P. B., & Kelly, K. (2021). Phase I study of 2- or 3-week dosing of telisotuzumab vedotin, an antibody-drug conjugate targeting c-met, monotherapy in patients with advanced non-small cell lung carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 27(21), 5781–5792. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0765>
- Chmielecki, J., Gray, J. E., Cheng, Y., Ohe, Y., Imamura, F., Cho, B. C., Lin, M. C., Majem, M., Shah, R., Rukazenzov, Y., Todd, A., Markovets, A., Barrett, J. C., Hartmaier, R. J., & Ramalingam, S. S. (2023). Candidate mechanisms of acquired resistance to first-line osimertinib in EGFR-mutated advanced non-small cell lung cancer. *Nature Communications*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-35961-y>
- Coakley, M., & Popat, S. (2020). Management of lung cancer. *Medicine (United Kingdom)*, 48(4), 273–278. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.01.003>
- Daroszewski, C., Stasiewicz, M., Jazwińska-Tarnawska, E., Rachwalik, A., Mura, E., Luboch-Kowal, J., Dryś, A., Bogucki, Z. A., & Brzecka, A. (2019). Quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving palliative chemotherapy. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1160, 11–18. https://doi.org/10.1007/5584_2019_346
- Dayen, C., Debieuvre, D., Molinier, O., Raffy, O., Paganin, F., Virally, J., Larive, S., Desurmont-Salasc, B., Perrichon, M., Martin, F., & Grivaux, M. (2017). New insights into stage and prognosis in small cell lung cancer: An analysis of 968 cases. *Journal of Thoracic Disease*, 9(12), 5101–5111. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.11.52>
- Diapari Pohan, E. S., Sopaheluwakan, J. G., & A. Simarmata, V. P. (2023). Description of Lung Cancer Occurrence Characteristics at Siloam MRCCC Semanggi Hospital in 2020 Due to the Covid-19 Pandemic. *International Journal of Health Sciences and Research*, 13(5), 250–267. <https://doi.org/10.52403/ijhsr.20230530>
- Dias, M., Linhas, R., Campaignha, S., Conde, S., & Barroso, A. (2017). Lung cancer in never-smokers—what are the differences? *Acta Oncologica*, 56(7), 931–935. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1287944>
- Ettinger, D. S., Wood, D. E., Aisner, D. L., Akerley, W., Bauman, J. R., Bharat, A., Bruno, D. S., Chang, J. Y., Chirieac, L. R., D'Amico, T. A., DeCamp, M., Dilling, T. J., Dowell, J., Gettinger, S., Grotz, T. E., Gubens, M. A., Hegde, A., Lackner, R. P., Lanuti, M., ... Hughes, M. (2022). Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 20(5), 497–530. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.0025>
- Gainor, J. F., Dardaei, L., Yoda, S., Friboulet, L., Leshchiner, I., Katayama, R., Dagogo-Jack, I., Gadgeel, S., Schultz, K., Singh, M., Chin, E., Parks, M., Lee, D., DiCecca, R. H., Lockerman, E., Huynh, T., Logan, J., Ritterhouse, L. L., Le, L. P., ... Shaw, A. T. (2016). Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer Discovery*, 6(10), 1118–1133. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0596>

- Gandhi, L., Rodríguez-Abreu, D., Gadgeel, S., Esteban, E., Felip, E., De Angelis, F., Domine, M., Clingan, P., Hochmair, M. J., Powell, S. F., Cheng, S. Y.-S., Bischoff, H. G., Peled, N., Grossi, F., Jennens, R. R., Reck, M., Hui, R., Garon, E. B., Boyer, M., ... Garassino, M. C. (2018). Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 378(22), 2078–2092. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1801005>
- Gerber, D. E., Infante, J. R., Gordon, M. S., Goldberg, S. B., Martín, M., Felip, E., Garcia, M. M., Schiller, J. H., Spigel, D. R., Cordova, J., Westcott, V., Wang, Y., Shames, D. S., Choi, Y. J., Kahn, R., Dere, R. C., Samineni, D., Xu, J., Lin, K., ... Burris, H. A. (2020). Phase Ia study of anti-NAPI2B antibody–drug conjugate lifastuzumab vedotin DNIB0600A in patients with non-small cell lung cancer and platinum-resistant ovarian cancer. *Clinical Cancer Research*, 26(2), 364–372. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-3965>
- GLOBOCAN. (2022). Cancer Factsheets. Diakses pada 15 Oktober 2024, dari <https://gco.iarc.who.int/today/en/factsheets-cancers>.
- Heist, R. S., Guarino, M. J., Masters, G., Purcell, W. T., Starodub, A. N., Horn, L., Scheff, R. J., Bardia, A., Messersmith, W. A., Berlin, J., Ocean, A. J., Govindan, S. V., Maliakal, P., Mudenda, B., Wegener, W. A., Sharkey, R. M., Goldenberg, D. M., & Camidge, D. R. (2017). Therapy of advanced Non-Small-cell lung cancer with an SN-38-Anti-Trop-2 drug conjugate, sacituzumab govitecan. *Journal of Clinical Oncology*, 35(24), 2790–2797. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.72.1894>
- Huh, D. A., Kang, M. S., Lee, J., Choi, J. Y., Moon, K. W., & Lee, Y. J. (2021). Occupational and environmental asbestos exposure and the risk of lung cancer in Korea: A case-control study in South Chungcheong Province of Korea. *PLoS ONE*, 16(4 April), 1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249790>
- Hu, X. L., Xu, S. T., Wang, X. C., Hou, D. N., Chen, C. C., Song, Y. L., & Yang, D. (2018). Prevalence of and risk factors for presenting initial respiratory symptoms in patients undergoing surgery for lung cancer. *Journal of Cancer*, 9(19), 3515–3521. <https://doi.org/10.7150/jca.26209>
- Iwama, E., Zenke, Y., Sugawara, S., Daga, H., & Morise, M. (2021). *Trastuzumab emtansine for patients with non – small cell lung cancer positive for HER2 exon-20 insertion mutations*.
- Jin, Y., Schladetsch, M. A., Huang, X., Balunas, M. J., & Wiemer, A. J. (2022). Stepping forward in antibody-drug conjugate development. *Pharmacology and Therapeutics*, 229(xxxx), 107917. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107917>
- Kemenkes RI. (2018). *Hasil utama riset kesehatan dasar 2018*. https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasil-risikesdas-2018_1274.pdf
- Kocher, F., Hilbe, W., Seeber, A., Pircher, A., Schmid, T., Greil, R., Auberger, J., Nevinny-Stickel, M., Sterlacci, W., Tzankov, A., Jamnig, H., Kohler, K., Zabernigg, A., Frötscher, J., Oberaigner, W., & Fiegl, M. (2015). Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: A comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer*, 87(2), 193–200. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.12.006>
- Komite Penanggulangan Kanker Nasional. (2017). *Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran: Kanker Paru*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. <http://61.8.75.226/itblog/attachments/article/1513/PNPKParu.pdf>.
- Kriegsmann, M., Haag, C., Weis, C. A., Steinbuss, G., Warth, A., Zgorzelski, C., Muley, T., Winter, H., Eichhorn, M. E., Eichhorn, F., Kriegsmann, J., Christopolous, P., Thomas, M., Witzens-Harig, M., Sinn, P., von Winterfeld, M., Heussel, C. P., Herth, F. J. F., Klauschen, F., ... Kriegsmann, K. (2020). Deep learning for the classification of small-cell and non-small-cell lung cancer. *Cancers*, 12(6), 1–15. <https://doi.org/10.3390/cancers12061604>
- Laily, L. L., Martini, S., Artanti, K. D., & Widati, S. (2020). RISK FACTORS OF LUNG ADENOCARCINOMA IN PATIENTS AT DR. SOETOMO DISTRICT GENERAL HOSPITAL SURABAYA IN 2018. *The Indonesian Journal of Public Health*, 15(3), 295. <https://doi.org/10.20473/ijph.v15i3.2020.295-303>.
- Liang, R., Chen, T. X., Wang, Z. Q., Jin, K. W., Zhang, L. Y., Yan, Q. N., Zhang, H. H., & Wang, W. P. (2015). A retrospective analysis of the clinicopathological characteristics of large cell carcinoma of the lung. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 9(1), 197–202. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.2075>
- Li, B. T., Li, B. T., Bardia, A., Naito, Y., Siena, S., Aftimos, P., Anderson, I., Curigliano, G., de Miguel, M., Kalra, M., Oh, D. Y., Park, J. O., Postel-Vinay, S., Rha, S. Y., Satoh, T.,

- Spanggaard, I., Michelini, F., Smith, A., Machado, K. K., ... Kalil Machado, K. (2024). Trastuzumab deruxtecan in patients with solid tumours harbouring specific activating HER2 mutations (DESTINY-PanTumor01): an international, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 25(6), 707–719. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00140-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00140-2)
- Lin, J. J., Choudhury, N. J., Yoda, S., Zhu, V. W., Ted, W., Sakhtemani, R., Dagogo-jack, I., Digumarthy, S. R., Do, A., Peterson, J., Prutisto-chang, K., Malik, W., Hubbeling, G., Langenbucher, A., Schoenfeld, A. J., Falcon, C. J., Temel, S., Sequist, L. V., Yeap, B. Y., ... Hospital, M. G. (2021). *HHS Public Access*. 27(10), 2899–2909. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0032.Spectrum>
- Liu, W. Juan, Du, Y., Wen, R., Yang, M., & Xu, J. (2020). Drug resistance to targeted therapeutic strategies in non-small cell lung cancer. *Pharmacology and Therapeutics*, 206, 107438. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.107438>
- Li, Z., Song, Z., Hong, W., Yang, N., Wang, Y., Jian, H., Liang, Z., Hu, S., Peng, M., Yu, Y., Wang, Y., Jiao, Z., Zhao, K., Song, K., Li, Y., Shi, W., & Lu, S. (2024). SHR-A1811 (antibody-drug conjugate) in advanced HER2-mutant non-small cell lung cancer: a multicenter, open-label, phase 1/2 study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01897-y>
- Lortet-Tieulent, J., Soerjomataram, I., Ferlay, J., Rutherford, M., Weiderpass, E., & Bray, F. (2014). International trends in lung cancer incidence by histological subtype: Adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer*, 84(1), 13–22. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.01.009>
- Lu, T., Yang, X., Huang, Y., Zhao, M., Li, M., Ma, K., Yin, J., Zhan, C., & Wang, Q. (2019). Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. *Cancer Management and Research*, 11, 943–953. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S187317>
- Ma, Y., Huang, Y., Zhao, Y., Zhao, S., Xue, J., Yang, Y., Fang, W., Guo, Y., Han, Y., Yang, K., Li, Y., Yang, J., Fu, Z., Chen, G., Chen, L., Zhou, N., Zhou, T., Zhang, Y., Zhou, H., ... Zhao, H. (2024). BL-B01D1, a first-in-class EGFR–HER3 bispecific antibody–drug conjugate, in patients with locally advanced or metastatic solid tumours: a first-in-human, open-label, multicentre, phase 1 study. *The Lancet Oncology*, 25(7), 901–911. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(24\)00159-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(24)00159-1)
- Meza, R., Meernik, C., Jeon, J., & Cote, M. L. (2015). Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973-2010. *PLoS ONE*, 10(3), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121323>
- Negrao, M. V., Raymond, V. M., Lanman, R. B., Robichaux, J. P., He, J., Nilsson, M. B., Ng, P. K. S., Amador, B. E., Roarty, E. B., Nagy, R. J., Banks, K. C., Zhu, V. W., Ng, C., Chae, Y. K., Clarke, J. M., Crawford, J. A., Meric-Bernstam, F., Ignatius Ou, S. H., Gandara, D. R., ... McCoach, C. E. (2020). Molecular Landscape of BRAF-Mutant NSCLC Reveals an Association Between Clonality and Driver Mutations and Identifies Targetable Non-V600 Driver Mutations. *Journal of Thoracic Oncology*, 15(10), 1611–1623. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.05.021>
- Sau, S., Alsaab, H. O., Kashaw, S. K., Tatiparti, K., & Iyer, A. K. (2017). Advances in antibody–drug conjugates: A new era of targeted cancer therapy. *Drug Discovery Today*, 22(10), 1547–1556. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2017.05.011>
- Schabath, M. B., & Cote, M. L. (2019). Cancer progress and priorities: Lung cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 28(10), 1563–1579. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0221>
- Shallwani, S. M., Simmonds, M. J., Kasymjanova, G., & Spahija, J. (2016). Quality of life, symptom status and physical performance in patients with advanced non-small cell lung cancer undergoing chemotherapy: an exploratory analysis of secondary data. *Lung Cancer*, 99, 69–75. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.06.018>
- Shen, L., Sun, X., Chen, Z., Guo, Y., Shen, Z., Song, Y., Xin, W., Ding, H., Ma, X., Xu, W., Zhou, W., Che, J., Tan, L., Chen, L., Chen, S., Dong, X., Fang, L., & Zhu, F. (2024). ADCdb: the database of antibody-drug conjugates. *Nucleic Acids Research*, 52(October 2023), 1097–1109. <https://doi.org/10.1093/nar/gkad831>
- Soetandyo, N., Hanafi, A. R., Agustini, S., & Sinulingga, D. T. (2020). Prognosis of advanced stage non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy: Adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma. *Medical Journal of Indonesia*, 29(1), 26–31. <https://doi.org/10.13181/mji.oa.203787>
- Soria, J. C., Felip, E., Cobo, M., Lu, S., Syrigos, K., Lee, K. H., Göker, E., Georgoulas, V.,

- Li, W., Isla, D., Guclu, S. Z., Morabito, A., Min, Y. J., Ardizzoni, A., Gadgeel, S. M., Wang, B., Chand, V. K., & Goss, G. D. (2015). Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): An open-label randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 16(8), 897–907. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00006-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00006-6)
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (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), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Suraya, A., Nowak, D., Sulistomo, A. W., Icksan, A. G., Syahrudin, E., Berger, U., & Bose-O'reilly, S. (2020). Asbestos-related lung cancer: A hospital-based case-control study in Indonesia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(2), 1–10. <https://doi.org/10.3390/ijerph17020591>
- Takakura, T., Shimizu, T., & Yamamoto, N. (2024). Antibody-drug conjugates in solid tumors; new strategy for cancer therapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 54(8), 837–846. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyae054>
- Takamochi, K., Ohmiya, H., Itoh, M., Mogushi, K., Saito, T., Hara, K., Mitani, K., Kogo, Y., Yamanaka, Y., Kawai, J., Hayashizaki, Y., Oh, S., Suzuki, K., & Kawaji, H. (2016). Novel biomarkers that assist in accurate discrimination of squamous cell carcinoma from adenocarcinoma of the lung. *BMC Cancer*, 16(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2792-1>
- Tamura, A., Funakoshi, M., Awn, J. N., Hasegawa, K., Ishimine, A., Koike, A., Tannai, N., Fujii, M., Hattori, M., Hirano, H., Nakamura, K., Funakoshi, M., Satomi, K., Yamashita, Y., Fukuchi, Y., & Suganuma, N. (2018). Potential asbestos exposure among patients with primary lung cancer in Japan. *Journal of Occupational Health*, 60(3), 236–245. <https://doi.org/10.1539/joh.2017-0199-0a>
- Tarigan, S. P., Soeroso, N. N., Tumanggor, C. A. K., Gani, S., & Pradana, A. (2019). Clinical profile of male patients with non-small cell lung cancer in Adam Malik General Hospital, Medan, Indonesia. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(16), 2612–2614. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.404>
- Travis, W. D., Brambilla, E., Nicholson, A. G., Yatabe, Y., Austin, J. H. M., Beasley, M. B., Chirieac, L. R., Dacic, S., Duhig, E., Flieder, D. B., Geisinger, K., Hirsch, F. R., Ishikawa, Y., Kerr, K. M., Noguchi, M., Pelosi, G., Powell, C. A., Tsao, M. S., & Wistuba, I. (2015). The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*, 10(9), 1243–1260. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>
- Wang, W., Yin, W., Shao, W., Jiang, G., Wang, Q., Liu, L., Liu, D., Wang, Z., Zhu, Z., Chen, H., & He, J. (2014). Comparative study of systematic thoroscopic lymphadenectomy and conventional thoracotomy in resectable non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*, 6(1), 45–51. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2014.01.07>
- Wang, X., Romero-Gutierrez, C. W., Kothari, J., Shafer, A., Li, Y., & Christiani, D. C. (2023). Prediagnosis Smoking Cessation and Overall Survival among Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Network Open*, 6(5), E2311966. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.11966>
- Warkentin, M. T., Tammemägi, M. C., Freedman, M. T., Ragard, L. R., Hocking, W. G., Kvale, P. A., Brenner, D. R., Hu, P., Riley, T. L., Commins, J., Church, T. R., & Berg, C. D. (2018). Factors associated with small aggressive non-small cell lung cancers in the national lung screening trial: A validation study. *JNCI Cancer Spectrum*, 2(1), 1–8. <https://doi.org/10.1093/jncics/pkx010>
- Wulandari, L. (2022). Terapi Personal sebagai Upaya Terobosan dalam Pengobatan Kanker Paru. Airlangga University Press.
- Yang, Y., Wang, S., Ma, P., Jiang, Y., Cheng, K., Yu, Y., Jiang, N., Miao, H., Tang, Q., Liu, F., Zha, Y., & Li, N. (2023). Drug conjugate-based anticancer therapy - Current status and perspectives. *Cancer Letters*, 552(October 2022), 215969. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215969>
- Yershova, K., Yuan, J. M., Wang, R., Valentin, L., Watson, C., Gao, Y. T., Hecht, S. S., & Stepanov, I. (2016). Tobacco-specific N-nitrosamines and polycyclic aromatic hydrocarbons in cigarettes smoked by the participants of the Shanghai Cohort Study. *International Journal of Cancer*, 139(6), 1261–1269. <https://doi.org/10.1002/ijc.30178>
- Yusuf, F. (2022). Keganasan Gastrointestinal. Syiah Kuala University Press.