



Perbedaan Kejadian Metastasis pada Berbagai Jenis Sel Kanker Paru di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2020-2022

Adinda Rizky Arifani¹, Sabrina Ermayanti², Dwi Yulia³

¹ S1 Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, 25163, Indonesia

² Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RS M. Djamil, Padang, 25163, Indonesia

³ Departemen Patologi Klinik dan Kedokteran Laboratorium Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, RS M. Djamil, Padang, 25163, Indonesia

ABSTRACT

Abstrak

Latar Belakang: Insiden dan angka kematian yang tinggi pada kanker paru disebabkan oleh kanker paru yang umumnya baru terdiagnosis saat sudah mencapai *stage* lanjut dan sebagian besar mengalami metastasis ke luar paru atau sekitar 57% kasus. Kanker paru terbagi menjadi beberapa subtipe berdasarkan jenis selnya, antara lain adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, karsinoma sel besar, dan tipe campuran.

Objektif: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan kejadian metastasis pada berbagai jenis sel kanker paru.

Metode: Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional dengan desain penelitian cross sectional dengan mengambil data sekunder berupa rekam medis pasien kanker paru jenis karsinoma sel kecil di RSUP Dr. M. Djamil Padang. Sampel penelitian sebanyak 127 sampel yang memenuhi kriteria inklusi. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik total sampling. Analisis data bivariat menggunakan uji statistik Chi-square.

Hasil: Mayoritas pasien kanker paru adalah laki-laki (72,4%), kelompok usia 40-69 tahun (87,4%), dan perokok (54,3%). Jenis sel kanker yang paling umum dijumpai adalah karsinoma sel skuamosa (56,7%) dan tidak ditemukan adanya jenis karsinoma sel besar. Pasien kanker paru lebih banyak mengalami metastasis (70,1%). Jenis sel yang paling banyak mengalami metastasis adalah adenokarsinoma (79,5%). Tidak terdapat perbedaan yang bermakna terhadap kejadian metastasis pada berbagai jenis sel kanker paru ($p=0,199$).

Kesimpulan: Tidak terdapat yang bermakna terhadap kejadian metastasis pada berbagai jenis sel kanker paru di RSUP Dr. M. Djamil Padang Tahun 2020-2022.

Kata kunci: kanker paru, metastasis, jenis sel

Abstract

Background: The high incidence and mortality rate in lung cancer is due to the fact that lung cancer is generally only diagnosed when it has reached an advanced stage and most of them have metastasized outside the lung or about 57% of cases. Lung cancer is divided into several subtypes based on cell type, including adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, large cell carcinoma, and mixed type.

Objective: This study aims to determine differences in the incidence of metastasis in various types of lung cancer cells.

Methods: This study is an observational analytic study with a cross sectional research design by taking secondary data in the form of medical records of lung cancer patients with small cell carcinoma types at Dr. M. Djamil Padang Hospital. The study sample was 127 samples that met the inclusion criteria. Sampling was done with total sampling technique. Bivariate data analysis using Chi-square statistical test.

Results: The majority of lung cancer patients were male (72.4%), age group 40-69 years (87.4%), and smokers (54.3%). The most common type of cancer cell found was squamous cell carcinoma (56.7%) and no type of large cell carcinoma was found. Lung cancer patients had more metastases (70.1%). The most common cell type of metastasis was adenocarcinoma (79.5%). There was no significant difference in the incidence of metastasis in various types of lung cancer cells ($p=0.199$).

Conclusion: There is no significant difference in the incidence of metastasis in various types of lung cancer cells at RSUP Dr. M. Djamil Padang in 2020-2022.

Keyword: Lung Cancer, Metastasis, Cell Types

CORRESPONDING AUTHOR

Phone: +6281279261462

E-mail: sabrinaermayanti@med.unand.ac.id

ARTICLE INFORMATION

Received: October 3rd, 2025

Revised: January 2nd, 2026

Available online: March 30th, 2026

Apa yang sudah diketahui tentang topik ini?

Setiap jenis sel kanker paru mengalami perubahan mutasi gen yang berbeda.

Apa yang ditambahkan pada studi ini?

Perbedaan kejadian metastasis pada berbagai jenis sel kanker paru.

Pendahuluan

Angka kejadian kanker paru menempati urutan kedua kanker dengan kasus terbanyak di dunia yaitu sebanyak 2,2 juta kasus baru dan 1,8 juta kematian. Kanker paru merupakan penyebab utama kematian akibat kanker dengan angka kejadian sekitar 18% dari total kematian, diikuti oleh kanker kolorektal (9,4%), hepar (8,3%), abdomen (7,7%), dan kanker payudara (6,9%).¹ The American Cancer's Society memperkirakan, pada tahun 2023, jumlah kasus baru kanker paru di Amerika Serikat mencapai 238.340 dengan angka kematian sebesar 127.070 orang.² Prevalensi kanker paru di Indonesia berdasarkan data *Global Burden of Cancer (GLOBOCAN) 2020* diperkirakan sekitar 8,8% kasus dari seluruh kanker. Hal ini membuat kanker paru menempati urutan ketiga kanker terbanyak di Indonesia.³

Insiden dan angka kematian yang tinggi ini disebabkan oleh kanker paru yang umumnya baru terdiagnosis saat sudah mencapai *stage* lanjut. Kanker paru yang didiagnosis saat *stage* lanjut terjadi pada lebih dari 60% pasien.^{4,5} Sel kanker memiliki sifat invasif sehingga sel dapat menyebar ke organ lain. Sebagian besar pasien kanker paru *stage* lanjut mengalami metastasis ke luar paru atau sekitar 57% kasus.⁶ Penelitian oleh Riihimaki *et al.* menunjukkan dari 21.169 pasien yang didiagnosis kanker paru pada tahun 2002–2010 ditemukan 8.013 pasien yang dirawat inap memiliki metastasis.⁷ Berdasarkan penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Kanker Dharmais oleh Ramadhaniah dkk., sebanyak 52,4% pasien kanker paru mengalami metastasis dalam perjalanan penyakitnya.⁸

Kanker paru metastasis umumnya terjadi pada pasien usia tua dengan rata-rata berada di usia 65 tahun.⁹ Pasien kanker paru metastasis yang terjadi pada usia ≤ 65 tahun memiliki angka kejadian sekitar 51,95%, sedangkan angka kejadian pada usia >65 tahun adalah sekitar 48,1%.¹⁰ Pasien dengan usia ≥ 55 tahun juga memiliki persentase yang lebih tinggi dibandingkan pasien berusia < 55 tahun.¹¹ Prevalensi kanker paru dengan metastasis di Brazil paling banyak berada pada rentang usia 50-69 tahun dengan persentase 60,6%, hanya sekitar 12,4% yang berada pada usia 18-49 tahun dan 26,9% pada usia ≥ 70 tahun.¹²

Insiden metastasis kanker paru diperkirakan lebih tinggi pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan, yaitu sekitar 58,4% pada laki-laki dan 41,6% pada perempuan. Jumlah kasus kanker paru

metastasis di Amerika Serikat sampai tahun 2012 adalah sekitar 55,8% pada laki-laki dan 44,2% pada perempuan.¹³ Data di Brazil pada tahun 2014 menunjukkan kanker paru metastasis lebih banyak dialami oleh laki-laki dengan persentase 62,5% dibandingkan perempuan yang hanya memiliki persentase 37,5%.¹² Metastasis kanker paru juga banyak terjadi pada pasien yang memiliki riwayat merokok dengan angka kejadian sekitar 85,7% dan 14,3% tanpa riwayat merokok.¹⁰ Insiden di Brazil menunjukkan bahwa 33,6% pasien kanker paru metastasis merupakan perokok dan 8,5% pasien merupakan bukan perokok.¹²

World Health Organization (WHO) mengklasifikasikan kanker paru menjadi 2 kelompok besar, yaitu kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) dan kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK). Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Ramadhaniah dkk. pada pasien KPKBSK menunjukkan bahwa 79% pasien tidak mengalami metastasis dan 21% terdapat keterlibatan metastasis.⁸ Penelitian lain yang dilakukan oleh Tamura *et al.* menunjukkan, sekitar 729 dari 1.542 pasien KPKBSK memiliki metastasis jauh ke tulang, otak, kelenjar adrenal, dan hepar yang terbukti secara patologi dan sitologi.¹⁴ Tipe KPKBSK terbagi menjadi beberapa subtype berdasarkan jenis selnya, antara lain adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, karsinoma sel besar, dan tipe campuran.¹⁵

Penelitian oleh Hondelink *et al.* menunjukkan bahwa 42% pasien adenokarsinoma mengalami metastasis.¹⁶ Penelitian oleh Wang *et al.* di Taiwan yang membandingkan adenokarsinoma dan karsinoma sel skuamosa menunjukkan bahwa adenokarsinoma memiliki kecenderungan metastasis yang lebih besar yaitu sekitar 62,36% dibandingkan dengan karsinoma sel skuamosa yang hanya sekitar 42,91%.¹⁷ Penelitian lain yang dilakukan Qin *et al.* menyatakan bahwa terdapat 30,6% pasien karsinoma sel skuamosa yang mengalami metastasis.¹⁸ Penelitian oleh Lin *et al.* menyatakan, sebesar 56,68% pasien kanker paru dengan karsinoma sel besar mengalami metastasis.¹⁹ Sebuah penelitian oleh Varlotto *et al.* menunjukkan bahwa adenokarsinoma merupakan tipe sel yang paling umum mengalami metastasis (55,5%), diikuti oleh karsinoma sel skuamosa (20,0%), tipe lain (19,2%), dan karsinoma sel besar (3,2%).¹³

Berbagai jenis sel kanker paru memiliki karakteristik yang berbeda-beda dalam respon

terhadap pengobatan. Hubungan antara jenis sel dengan kecenderungan metastasis sangat penting untuk dipelajari karena berkaitan erat dengan manajemen penatalaksanaan kanker paru. Pemahaman mengenai hal ini diharapkan dapat membantu dalam pengembangan strategi pengobatan yang lebih efektif dan tepat sasaran. Dengan demikian, angka morbiditas dan mortalitas kanker paru dapat diturunkan. Berdasarkan uraian di atas, peneliti belum menemukan data mengenai jenis sel kanker paru yang paling banyak mengalami metastasis di Indonesia, termasuk di wilayah kerja RSUP Dr. M. Djamil Padang. Oleh karena itu, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian mengenai perbedaan kejadian metastasis pada berbagai jenis sel kanker paru di RSUP Dr. M. Djamil Padang.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional dengan desain penelitian *cross-sectional*. Penelitian ini dilakukan di Instalasi Rekam Medis RS M. Djamil Padang dengan menggunakan data rekam medis pasien terdiagnosis kanker paru yang dirawat di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2020-2022. Penelitian ini telah lolos kaji etik dari Komisi Etik Penelitian RSUP Dr. M. Djamil Padang dengan nomor DP.04.03/D.XVI.XI/176/2024.

Populasi penelitian adalah semua pasien kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) yang berjumlah 226 orang. Sampel penelitian ini adalah seluruh populasi (*total sampling*) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebanyak 127 orang. Kriteria inklusi yaitu pasien KPKBSK yang tercantum dengan jelas *staging* M0 dan M1 pada diagnosis akhir dan data rekam medis mencantumkan data yang dibutuhkan seperti usia, jenis kelamin, status merokok, dan jenis kanker paru. Kriteria eksklusi yaitu pasien dengan keganasan primer pada organ lain. Hasil penelitian dianalisis menggunakan uji *chi-square* yang disimpulkan signifikan apabila *p-value* < 0.05.

Hasil

Penelitian ini dilakukan di Instalasi Rekam Medis dengan mengambil data pasien kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil. Sampel yang memenuhi kriteria penelitian berjumlah 127 pasien.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Pasien Kanker Paru

Karakteristik	f (n=127)	%
Jenis Kelamin		
Laki-laki	92	72,4
Perempuan	35	27,6
Usia		
<40 tahun	4	3,1
40-69 tahun	111	87,4
≥70 tahun	12	9,4
Status Merokok		
Bukan Perokok	20	15,7
Perokok	69	54,3
Bekas Perokok	38	29,9

Tabel 1 menunjukkan bahwa mayoritas pasien kanker paru adalah laki-laki (72,4%). Pasien kanker paru paling banyak dijumpai pada kelompok usia 40-69 tahun (87,4%) dan sebagian besar adalah perokok (54,3%).

Tabel 2. Jenis Sel Kanker Paru

Jenis Sel	f	%
Adenokarsinoma	44	34,6
Karsinoma sel skuamosa	72	56,7
Karsinoma sel besar	0	0
Campuran	11	8,7
Total	127	100

Tabel 2 menunjukkan jenis sel kanker yang paling umum dijumpai adalah karsinoma sel skuamosa, yaitu sebanyak 72 pasien (56,7%) dan tidak ditemukan adanya jenis karsinoma sel besar.

Tabel 3. Kejadian Metastasis Kanker Paru

Metastasis	f	%
Ada	89	70,1
Tidak ada	38	29,9
Total	127	100

Tabel 3 menunjukkan pasien kanker paru lebih banyak mengalami metastasis, yaitu sebanyak 89 pasien (70,1%).

Tabel 4. Perbedaan Kejadian Metastasis Pada Berbagai Jenis Sel Kanker Paru

Jenis Sel Kanker Paru	Metastasis		Total	P
	Ada (f/%)	Tidak Ada (f/%)		
Adenokarsinoma	35 (79,5%)	9 (20,5%)	44 (100%)	0,199
Karsinoma Sel Skuamosa	46 (63,9%)	26 (36,1%)	72 (100%)	
Campuran	8 (72,7%)	3 (27,3%)	11 (100%)	
Total	89 (70,1%)	38 (29,9%)	127 (100%)	

Tabel 4 menunjukkan *p-value* sebesar 0,199 yang menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik.

Pembahasan

Karakteristik dasar pasien kanker paru

Hasil penelitian menunjukkan bahwa pasien kanker paru paling banyak terjadi pada laki-laki dengan jumlah 92 pasien (72,4%). Laki-laki berisiko menderita kanker paru dua kali lipat lebih tinggi daripada perempuan. Perbedaan gender pasien kanker paru sering dikaitkan dengan kebiasaan merokok yang lebih sering pada laki-laki dibandingkan dengan perempuan.²⁰ Faktor risiko lainnya adalah paparan pekerjaan terhadap karsinogen yang lebih didominasi oleh laki-laki.²¹

Status merokok pada penelitian ini sebagian besar merupakan perokok dengan jumlah 69 pasien (54,3%), diikuti oleh bekas perokok sebanyak 38 pasien (29,9%). Merokok merupakan faktor risiko tersering dari perkembangan kanker paru dengan hampir 90% kasus disebabkan oleh merokok. Pembakaran tembakau menghasilkan setidaknya 60 zat yang diketahui merupakan karsinogen, termasuk hidrokarbon aromatik polisiklik (PAH) dan *tobacco-specific N-nitrosamines* (TSNA). Senyawa ini memiliki peran dalam penginduksian kerusakan dan mutasi DNA yang dapat meningkatkan risiko karsinogenesis.²²

Penelitian ini menunjukkan kelompok usia dengan proporsi tertinggi berada pada rentang usia 40-69 tahun sebanyak 111 pasien (87,4%). Proses karsinogenesis di paru terjadi setelah beberapa dekade terkena paparan awal dari mutagen. Perjalanan penyakit kanker paru sebagian besar dimulai pada usia dewasa tua. Hal ini disebabkan oleh proses akumulasi mutasi genetik akibat paparan zat karsinogenik yang berkepanjangan di usia muda disertai dengan turunnya kemampuan sistem *immunosurveillance* pada usia tua sehingga memudahkan terjadinya proses karsinogenesis.²³ Usia yang lebih tua juga dikaitkan dengan perkembangan kanker karena faktor biologis yang mencakup kerusakan DNA seiring berjalannya waktu dan pemendekan telomer.²² Penelitian ini menemukan empat pasien berada pada usia <40 tahun. Keempat pasien ini terdiri dari adenokarsinoma sebanyak tiga orang dan karsinoma sel skuamosa sebanyak satu orang. Melihat dari faktor risiko kanker paru, dua orang

pada penelitian ini adalah perokok dan dua orang lainnya adalah bukan perokok.

Jenis sel kanker paru

Jenis sel kanker paru yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini adalah karsinoma sel skuamosa sebanyak 72 pasien (56,7%), diikuti oleh adenokarsinoma sebanyak 44 pasien (34,6%). Karsinoma sel skuamosa terbukti lebih terkait dengan merokok tembakau dibandingkan dengan adenokarsinoma. Sebagian besar penelitian dalam beberapa dekade terakhir telah menunjukkan adanya pergeseran epidemiologi dari jenis karsinoma sel skuamosa menjadi adenokarsinoma. Hal ini disebabkan oleh penurunan prevalensi merokok secara global dan perubahan desain serta komposisi rokok.²⁴

Perubahan komposisi rokok menjadi rokok dengan kadar tar dan nikotin yang rendah serta perubahan desain dari rokok tembakau menjadi rokok berfilter dikaitkan dengan peningkatan kejadian adenokarsinoma. Penempatan filter pada rokok menyebabkan tingkat mutagen dan karsinogen yang lebih tinggi, kompensasi dengan penghirupan yang lebih dalam, dan pengendapan asap yang meningkatkan paparan ke bagian perifer paru. Perifer paru mengandung sel yang rentan terhadap perkembangan adenokarsinoma dan lebih sensitif terhadap *Tobacco-specific N-nitrosamines* (TSNA).²⁵

Kejadian metastasis kanker paru

Penelitian ini didapatkan bahwa sebagian besar pasien kanker paru mengalami metastasis, yaitu sebanyak 89 pasien (70,1%). Metastasis lebih banyak ditemukan karena sebagian besar kanker paru baru terdiagnosis saat sudah mencapai *stage* lanjut yang salah satunya ditandai dengan adanya metastasis. Keterlambatan diagnosis atau *delayed diagnosis* diperkirakan menjadi faktor yang berkontribusi terhadap tingginya frekuensi *stage* lanjut saat awal diagnosis. Gejala yang tidak spesifik dan seringkali tumpang tindih dengan gejala penyakit pernapasan lain dapat menyebabkan keterlambatan dalam diagnosis kanker paru. Selain itu, waktu yang dibutuhkan untuk menyelesaikan pemeriksaan diagnostik juga berkontribusi terhadap keterlambatan diagnosis.²⁶

Proporsi masing-masing jenis sel kanker paru berdasarkan kejadian metastasis

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa semua jenis sel kanker paru mengalami metastasis dengan adenokarsinoma memiliki kecenderungan untuk terjadi metastasis yang lebih tinggi.

Beberapa penelitian telah menunjukkan, adenokarsinoma cenderung memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami metastasis ekstratoraks dibandingkan dengan karsinoma sel skuamosa.²⁷ Adenokarsinoma juga memiliki tingkat mutasi yang tinggi dan mengandung 46% TP53, 33% KRAS, dan 14% mutasi EGFR. KRAS dan EGFR merupakan fitur utama dalam jalur reseptor tirosin kinase yang pensinyalannya berkontribusi terhadap metastasis.²⁸ Selain itu, adenokarsinoma dengan ekspresi gen otot polos ACTA2 yang tinggi menunjukkan adanya peningkatan metastasis jauh secara signifikan. Penurunan regulasi ACTA2 secara signifikan mengganggu migrasi in vitro, invasi, dan penetrasi transendotelial.²⁹

Perbedaan kejadian metastasis pada berbagai jenis sel kanker paru

Penelitian ini menemukan bahwa tidak terdapat perbedaan yang signifikan dalam kejadian metastasis pada berbagai jenis sel kanker paru ($p > 0,05$). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa setiap jenis sel kanker paru memiliki kemungkinan yang sama besar untuk mengalami metastasis. Beberapa gen jalur onkogenik telah dikaitkan dengan metastasis pada adenokarsinoma paru. Perubahan pada beberapa gen, termasuk TP53, MDM2, dan MYC yang lebih sering ditemukan pada metastasis adenokarsinoma berhubungan dengan kelangsungan hidup bebas metastasis yang lebih pendek. Dibandingkan dengan adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa lebih sering mengalami perubahan pada jalur p53 dan PI3K serta lebih jarang mengalami perubahan pada jalur RTK/RAS. Perubahan pada jalur ini juga meningkatkan risiko metastasis pada pasien KPKBSK.³⁰

Perbedaan metastasis pada jenis sel kanker paru lebih terlihat pada organ targetnya yang berbeda. Beberapa penelitian yang dilakukan sebelumnya menunjukkan bahwa beberapa jenis sel lebih menonjol untuk bermetastasis ke beberapa organ target dibandingkan dengan jenis sel yang lain. Adenokarsinoma mungkin memiliki keunggulan dibandingkan subtipe histologis lainnya untuk tumbuh subur dalam jaringan yang mengandung kelenjar.⁷ Dalam beberapa tahun terakhir, metastasis otak semakin sering terlihat pada adenokarsinoma dengan mutasi EGFR dan *EML4ALK1 rearrangement*, sedangkan karsinoma sel skuamosa memiliki kecenderungan untuk menginvasi dinding toraks secara lokal.²⁹

Keterbatasan pada penelitian ini adalah terkait dengan desain penelitian retrospektif yang hanya berdasarkan data sekunder dan bersifat apa adanya. Pada penelitian ini juga tidak dilakukan penelitian terhadap lokasi metastasis yang dapat berbeda pada setiap jenis selnya.

Simpulan

Berdasarkan penelitian yang dilakukan maka dapat diambil kesimpulan bahwa kejadian metastasis pada berbagai jenis sel kanker paru di RSUP Dr. M. Djamil Padang tahun 2020-2022 tidak ada perbedaan.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih peneliti sampaikan kepada semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan dan menyempurnakan penelitian ini.

Daftar Pustaka

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49. doi:10.3322/caac.21660.
2. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17-48. doi:10.3322/caac.21763.
3. International Agency for Research on Cancer. Indonesia fact sheet [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; [cited 2023 Nov 23]. Available from: Global Cancer Observatory.
4. Zeng H, Ran X, An L, Zheng R, Zhang S, Ji JS, et al. Disparities in stage at diagnosis for five common cancers in China: a multicentre, hospital-based, observational study. *Lancet Public Health.* 2021;6(12):e877-e887. doi:10.1016/S2468-2667(21)00157-2.
5. Lofters AK, Gatov E, Lu H, Baxter NN, Guilcher SJT, Kopp A, et al. Lung cancer inequalities in stage of diagnosis in Ontario, Canada. *Curr Oncol.* 2021;28(3):1946-56. doi:10.3390/curroncol28030181.
6. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med.* 2020;41(1):1-24. doi:10.1016/j.ccm.2019.10.001.
7. Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Sundquist J, et al. Metastatic sites and survival in lung cancer. *Lung Cancer.* 2014;86(1):78-84. doi:10.1016/j.lungcan.2014.07.020.
8. Ramadhaniah F, Khairina D, Sinulingga DT, Suzanna E, Jayusman AM. Gambaran pasien kanker paru di Rumah Sakit Kanker Dharmais (RSKD) tahun 2008-2012. *J Respir Indo.* 2019;39(1):31-6.
9. Qin Y, Zhang L, Liang X, Sun X, Wang N, Yuan M, et al. Venous and arterial thromboembolism in patients with metastatic lung cancer. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2023;29:10760296231159121. doi:10.1177/10760296231159121.

10. Goksel S, Ozcelik N. Distant metastasis patterns of lung cancer on positron emission tomography/computed tomography association with age and histological subtype. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021;31(12):1438-44. doi:10.29271/jcpsp.2021.12.1438.
11. Wang B, Chen S, Xiao H, Zhang J, Liang D, Shan J, et al. Analysis of risk factors and gene mutation characteristics of different metastatic sites of lung cancer. *Cancer Med.* 2022;11(1):268-80. doi:10.1002/cam4.4424.
12. Costa GJ, de Mello MJG, Bergmann A, Ferreira CG, Thuler LCS. Tumor-node-metastasis staging and treatment patterns of 73,167 patients with lung cancer in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2020;46(1):e20180251. doi:10.1590/1806-3713/e20180251.
13. Varlotto JM, Voland R, McKie K, Flickinger JC, DeCamp MM, Maddox D, et al. Population-based differences in the outcome and presentation of lung cancer patients based upon racial, histologic, and economic factors in all lung patients and those with metastatic disease. *Cancer Med.* 2018;7(4):1211-20. doi:10.1002/cam4.1430.
14. Tamura T, Kurishima K, Nakazawa K, Kagohashi K, Ishikawa H, Satoh H, et al. Specific organ metastases and survival in metastatic non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol.* 2015;3(1):217-21. doi:10.3892/mco.2014.410.
15. World Health Organization. Lung cancer [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2023 Jun 26 [cited 2023 Oct 11]. Available from: WHO Newsroom.
16. Hondelink LM, Ernst SM, Atmodimedjo P, Cohen D, Wolf JL, Dingemans AMC, et al. Prevalence, clinical and molecular characteristics of early stage EGFR-mutated lung cancer in a real-life West-European cohort: implications for adjuvant therapy. *Eur J Cancer.* 2023;181:53-61. doi:10.1016/j.ejca.2022.12.010.
17. Wang BY, Huang JY, Chen HC, Lin CH, Lin SH, Hung WH, et al. The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020;146(1):43-52. doi:10.1007/s00432-019-03079-8.
18. Qin L, Yu X, Xu C, Liu Y. Prognostic impact of metastatic patterns and treatment modalities on overall survival in lung squamous cell carcinoma: a population-based study. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(29):e34251. doi:10.1097/MD.00000000000034251.
19. Lin G, Qi K, Liu B, Liu H, Li J. A nomogram prognostic model for large cell lung cancer: analysis from the Surveillance, Epidemiology and End Results Database. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(2):622-35. doi:10.21037/tlcr-19-517b.
20. Pritami AA, Soeprihatini Soemarwoto RA, Wintoko R. Faktor risiko kanker paru: tinjauan pustaka. *Jurnal Agromedicine Unila: Jurnal Kesehatan dan Agromedicine.* 2022;9(2):120-3.
21. Mederos N, Friedlaender A, Peters S, Addeo A. Gender-specific aspects of epidemiology, molecular genetics and outcome: lung cancer. *ESMO Open.* 2020;5(Suppl 4):e000796. doi:10.1136/esmoopen-2020-000796.
22. de Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7(3):220-33. doi:10.21037/tlcr.2018.05.06.
23. Purnamawati P, Tandrian C, Sumbayak EM, Kertadjaja W. Analisis kejadian kanker paru primer di Indonesia pada tahun 2014-2019. *Jurnal Kedokteran Meditek.* 2021;27(2):164-72. doi:10.36452/jkdoktmeditek.v27i2.2066.
24. Houston KA, Mitchell KA, King J, White A, Ryan BM. Histologic lung cancer incidence rates and trends vary by race/ethnicity and residential county. *J Thorac Oncol.* 2018;13(4):497-509. doi:10.1016/j.jtho.2017.12.010.
25. Song MA, Benowitz NL, Berman M, Brasky TM, Cummings KM, Hatsukami DK, et al. Cigarette filter ventilation and its relationship to increasing rates of lung adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(12):dx075. doi:10.1093/jnci/djx075.
26. Ellis PM, Vandermeer R. Delays in the diagnosis of lung cancer. *J Thorac Dis.* 2011;3(3):183-8. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2011.01.01.
27. Lee DS, Kim YS, Kay CS, Kim SH, Yeo CD, Kim JW, et al. Distinctive patterns of initially presenting metastases and clinical outcomes according to the histological subtypes in stage IV non-small cell lung cancer. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(6):e2795. doi:10.1097/MD.0000000000002795.
28. Agalioti T, Giannou AD, Stathopoulos GT. Pleural involvement in lung cancer. *J Thorac Dis.* 2015;7(6):1021-30. doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.23.
29. Popper HH. Progression and metastasis of lung cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2016;35(1):75-91. doi:10.1007/s10555-016-9618-0.
30. Fick CN, Dunne EG, Lankadasari MB, Mastrogiacomo B, Asao T, Vanstraelen S, et al. Genomic profiling and metastatic risk in early-stage non-small cell lung cancer. *JTCVS Open.* 2023;16:9-16. doi:10.1016/j.xjon.2023.10.016.