

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Paru

2.1.1 Definisi

Kanker paru adalah tumor ganas yang berasal dari saluran napas atau epitel bronkus (Amin Z *et. al.*, 2009). Proses keganasan pada epitel bronkus didahului oleh masa prakanker. Perubahan pertama yang terjadi pada masa prakanker disebut metaplasia skuamosa yang ditandai dengan perubahan bentuk epitel dan menghilangnya silia.

2.1.2 Epidemiologi

Kanker paru menjadi salah satu masalah kesehatan dunia. Di Indonesia kanker paru menduduki peringkat ke-4 dari seluruh kanker yang ditemukan di rumah sakit (RJ Monila *et. al.*, 2008).

American Cancer Society mengestimasi kanker paru di Amerika Serikat pada tahun 2010 sebagai berikut :

- Sekitar 222.520 terdapat kasus baru yang akan terdiagnosa (116.750 orang laki-laki dan 105.770 orang perempuan).
- Estimasi kematian dikarenakan kanker paru sekitar 157.300 kasus (86.220 pada laki-laki dan 71.080 pada perempuan), sekitar 28% dari semua kasus kematian kanker paru.

Menurut data WHO menunjukkan bahwa kanker paru adalah jenis penyakit keganasan yang menjadi penyebab kematian utama dibandingkan pada kelompok kematian akibat keganasan lainnya. Kanker paru terjadi bukan hanya pada jenis kelamin laki-laki tetapi juga pada perempuan. Pada jenis kelamin laki-

laki mempunyai resiko terjadinya kanker paru 4 kali lebih besar daripada perempuan. Insiden kanker paru juga berhubungan dengan kebiasaan merokok (P shah, 2007).

2.1.3 Faktor Resiko

A. Usia

Usia merupakan faktor resiko penting terjadinya kanker. Insiden kanker semakin meningkat seiring bertambahnya usia. Hal tersebut mungkin disebabkan karena semakin banyaknya pajanan faktor resiko dan kemampuan mekanisme perbaikan sel yang semakin menurun. Insiden puncak kanker paru terjadi pada usia antara 45-65 tahun. Pada penelitian S Christine ditemukan bahwa rata-rata umur pada kanker paru adalah $51,73 \pm 6,87$ tahun dengan mayoritas berusia 40-50 tahun sebanyak 50%, pada usia antara 51-60 tahun sebanyak 40% dan usia 61 – 70 tahun yaitu sebanyak 10%. Alasan lain mengapa kanker baru muncul di usia tua adalah pertumbuhannya yang lambat. Perkembangan kanker yang sangat lambat biasanya hanya dapat terdeteksi pada stadium lanjut, karena kanker dapat bertumbuh bertahun-tahun tanpa disadari oleh pasien (V Kumar, 2007).

Menurut penelitian yang dilakukan di RSUP H. Adam Malik Medan diketahui bahwa berdasarkan jenis kelamin, pada kasus kanker paru ditemukan lebih banyak jenis kelamin laki-laki sebanyak 73,3% daripada jenis kelamin perempuan yaitu sebanyak 26,7% (Amin Z *et. al.*, 2007).

B. Paparan Zat Karsinogen pada Pekerja

Asbestos merupakan resiko akibat pekerjaan paling sering untuk kanker paru. (Ward J *et. al.*, 2008). Pekerja yang terpajan debu yang mengandung arsen, krom, uranium, nikel, vinil klorida, dan gas mustard. Gas radon yang

ditemukan secara alami dalam batu, dan tanah dapat juga meningkatkan resiko kanker paru (V Kumar, 2007).

C. Merokok

Merokok adalah faktor resiko penyakit paling utama kanker paru. Kejadian kanker paru pada perokok dipengaruhi oleh usia mulai merokok, jumlah batang rokok yang dihisap setiap hari, lamanya kebiasaan merokok, dan lamanya berhenti merokok (Stoppler, 2010). Dari laporan beberapa penelitian mengatakan bahwa perokok pasif juga akan beresiko terkena kanker paru. Anak-anak yang terpapar asap rokok selama 25 tahun pada usia dewasa akan terkena resiko kanker paru dua kali lipat dibandingkan dengan yang tidak terpapar, dan perempuan yang hidup dengan suami atau pasangan perokok juga terkena resiko kanker paru 2-3 kali lipat. Diperkirakan 25% kanker paru berasal dari perokok pasif (Amin *et. al.*, 2009).

D. Pengaruh genetik

Pada tahun 1954, Tokuhotu dapat membuktikan adanya pengaruh keturunan dapat menyebabkan kanker paru selain dari faktor paparan lingkungan. Hal ini akhirnya membuka pendapat tentang kanker paru dapat diturunkan. Faktor yang berkaitan dengan enzim *Aryl Hidrokarbon Hidroksilase* (AHH) banyak terjadi pada pasien kanker paru. Kanker paru lebih banyak terjadi pada pasien dengan adanya aktivitas AHH yang sedang atau tinggi. Hal ini menerangkan peran merokok, oleh karena enzim AHH memetabolisme benzopyrene serta hidrokarbon polisiklik lainnya menjadi karsinogen yang lebih reaktif (Molina *et. al.*, 2008).

2.1.4 Patogenesis

Kanker paru dimulai dengan adanya aktivasi onkogen dan inaktivasi gen supresor tumor. Onkogen merupakan suatu gen yang diyakini menyebabkan seseorang terkena kanker. Proto-onkogen dapat berubah menjadi onkogen jika terpapar karsinogen yang spesifik. Mutasi yang terjadi pada proto-onkogen K-ras dapat menimbulkan *adenocarcinoma* paru hingga 10-30%. *Epidermal growth factor receptor* (EGFR) mengatur proliferasi sel, apoptosis, angiogenesis, serta invasi tumor. EGFR sering ditemui pada KPBSK sehingga menggunakan terapi yang dapat menghambat EGFR. Kerusakan kromosom dapat menyebabkan kehilangan sifat heterozigot, menyebabkan inaktivasi gen supresor tumor. Kerusakan kromosom terjadi pada kromosom 3p, 5q, 13q, dan 17p. Kerusakan kromosom tersebut yang paling sering ditemukan pada KPBSK. pada beberapa kasus, sekitar 60-75% kasus didapatkan gen p53 tumor supresor berada dikromosom 17p. (Price Sylvia & Lorraine McCarty, 1984). Terdapat gen lain yang berperan dalam kanker paru : *Proto-oncogen*, *Tumor supresor gene*, dan *Gene encoding enzyme* (Amin Z *et al.*, 2009)

2.1.5 Patologi

A. Kanker paru jenis sel kecil (KPSK)

Kanker paru jenis ini dapat disebut juga "*oat cell carcinoma*" karena bentuknya hampir sama dengan bentuk biji gandum. Gambaran histologinya adalah dominasi sel-sel kecil yang hampir semuanya diisi oleh mukus serta ada sebaran kromatin yang sangat sedikit tanpa adanya neukoli. Sel yang bermitosis ditemukan banyak sekali dan begitu juga gambaran nekrosis (Amin *et. al.*, 2009). Kanker jenis ini cukup agresif, frekuensinya berhubungan dengan jarak

metastasis dan mempunyai prognosis yang buruk dari semua kanker paru primer (Salgia *et. al.*, 2007).

B. Kanker paru jenis bukan sel kecil (KPBSK)

Kanker paru jenis ini dibagi menjadi 3 :

a. Adenokarsinoma

Karsinoma ini khas dengan adanya bentuk formasi glandular dan cenderung ke arah pembentukan konfigurasi papilari. Biasanya membentuk musin, sering tumbuh pada bekas rusaknya jaringan paru (*scar*) (Amin *et. al.*, 2009). Adenomakarsinoma merupakan tumor tersering yang timbul pada perempuan, bukan perokok, dan pasien berusia <45 tahun (Salgia *et. al.*, 2007).

b. Karsinoma sel besar

Tidak ada gambaran diferensiasi skuamosa atau glandular, sel bersifat anaplastik, tak berdiferensiasi, biasanya disertai oleh infiltrasi sel netrofil (Amin *et. al.*, 2009).

c. Karsinoma sel skuamosa

Karsinoma jenis ini mempunyai ciri khas dengan adanya proses keratinisasi dan pembentukan "bridge" intraselular. Karsinoma ini timbul di trakea, bronkus paru tipe sentral, karsinoma skuamosa, tepi tipe yang perifer adalah tipe yang jarang (Amin *et. al.*, 2009).

2.1.6 Klasifikasi Histologis

Untuk menentukan jenis histologis, klasifikasi yang digunakan adalah klasifikasi histologis menurut WHO tahun 2004. Namun untuk kebutuhan klinis, jenis histologis ditetapkan menjadi:

1. Kanker paru jenis sel kecil (KPSK)

2. Kanker paru jenis bukan sel kecil (Syahrudin *et. al.*, 2011).

Tabel 2.1 Klasifikasi Histologis Kanker Paru (WHO, 2004)

Klasifikasi Histologis Kanker Paru Menurut WHO Tahun 2004	
1.	<p>Adenocarcinoma</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lesi pre-inasif <ul style="list-style-type: none"> • Hiperplasia adenomatosa atipikal • Adenokarsinoma in situ <ul style="list-style-type: none"> ▪ Non-mucin ▪ Mucin ▪ Mixed mucin dan non-mucin ▪ Adenokarsinoma invasif minimal <ul style="list-style-type: none"> • Non-mucin • Mucin • Mixed mucin dan non-mucin ▪ Adenokarsinoma invasif <ul style="list-style-type: none"> • Predominan lepidik • Predominan acinar • Predominan papiler • Predominan mikropapiler • Predominan padat dengan produksi mucin ▪ Ariasi adenokarsinoma invasif <ul style="list-style-type: none"> • Adenomakarsinoma mucin invasif • Koloid • Fetal • Enterik
2.	<p>Karsinoma sel skuamosa</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Papiler ▪ Clear cell ▪ Sel kecil ▪ Basaloid
3.	<p>Karsinoma sel besar</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Karsinoma neuroendokrin sel besar ▪ Karsinoma basaloid ▪ Karsinoma seperti limfoepitelioma ▪ Karsinoma neuroendokrin sel besar mixed ▪ Karsinoma <i>clear cell</i> dengan fenotip rhabdoid
4.	<p>Karsinoma adenoskuamosa</p>
5.	<p>Karsinoma dengan pleomorfik, karakteristik sarkomatosa</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Karsinosarkoma ▪ Blastoma pulmoner ▪ Karsinoma dengan <i>spindle</i> dan atau <i>giant cells</i> <ul style="list-style-type: none"> • Karsinoma <i>giant cell</i> • Karsinoma <i>spindle cell</i> • Karsinoma pleomorfik ▪ Lainnya
6.	<p>Karsinoid</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Karsinoid tipikal ▪ Karsinoid atipikal
7.	<p>Karsinoma tipe kelenjar saliva</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Karsinoma kistik adenoid ▪ Karsinoma mukoepidermoid ▪ Lainnya
8.	<p>Tidak terkatagorikan</p>

2.1.7 Perderajatan Kanker Paru

Kanker Paru Bukan sel kecil

Staging untuk KPBSK ditentukan menurut *Internasional Staging System For Lung Cancer 2007*, berdasarkan TNM versi 7 UICC tahun 2009.

Tabel 2.2 Penderajatan KPKBSK (IASCL, 2007)

Stadium Ia	T ₁ aNoMo
	T ₁ bNoMo
Stadium Ib	T ₂ aNoMo
Stadium II a	T ₁ aN ₁ Mo
	T ₁ bN ₁ Mo
	T ₂ aN ₁ Mo
Stadium II b	T ₂ bN ₁ Mo
	T ₃ NoMo
Stadium III a	T ₁ aN ₂ Mo
	T ₁ aN ₂ Mo
	T ₂ aN ₂ Mo
	T ₂ bN ₂ Mo
	T ₃ N ₁ Mo
	T ₄ N ₀ Mo
	T ₄ N ₁ Mo
	T ₄ N ₂ Mo
Stadium IIIb	T ₄ N ₂ Mo
	T ₁ N ₃ Mo
	T ₂ N ₃ Mo
	T ₃ N ₃ Mo
	T ₄ N ₃ Mo
Stadium IV	Sebarang T, sebarang N, M ₁ a
	Sebarang T, sebarang N, M ₁ b

Berdasarkan klasifikasi TNM, yang dapat dinilai adalah :

1. T: Tumor primer

Berdasarkan penilaian tumor primer dapat diategorikan sebagai berikut:

T0 : Tidak tampak lesi atau tumor primer.

Tx : Tumor primer tidak dapat ditentukan dengan hasil radiologi dan bronkoskopi, tetapi sitologi sputum atau bilasan bronkus positif ditemukan sel ganas.

TIS : Karsinoma in situ.

T1 : Ukuran terbesar tumor primer ≤ 3 cm tanpa lesi invasi intrabronkus yang sampai ke proksimal bronkus lobaris.

- T1a : ukuran tumor primer ≤ 2 cm.

- T1b : ukuran tumor primer > 2 cm, tetapi ≤ 3 cm.

T2 : Ukuran terbesar tumor primer > 3 cm, tetapi ≤ 7 cm, invasi intrabronkus dengan jarak lesi ≥ 2 cm dari distal karina, berhubungan dengan atelektasis atau pneumonitis obstruktif pada daerah hilus atau invasi ke pleura viseral.

- T2a : ukuran tumor primer > 3 cm, tetapi ≤ 5 cm.

- T2b : ukuran tumor primer > 5 cm, tetapi ≤ 7 cm.

T3 : Ukuran tumor primer > 7 cm atau tumor menginvasi dinding dada termasuk sulkus superior, diafragma, nervus phrenikus, menempel pleura mediastinum, perikardium. Lesi intrabronkus ≤ 2 cm distal karina tanpa keterlibatan karina. Berhubungan dengan atelektasis atau pneumonitis obstruktif

di paru. Lebih dari satu nodul dalam satu lobus yang sama dengan tumor primer.

T4 : Ukuran tumor primer sebarang, tetapi telah melibatkan atau invasi ke mediastinal, trakea, jantung, pembuluh darah besar, karina, nerus laring, esofagus, *vetebral body*. Lebih dari satu nodul berbeda lobus pada sisi yang sama dengan tumor primer (ipsilateral).

2. N: Metastasis ke kelenjar getah bening (KGB)

N0 : Tidak ditemukan metastasis ke kelenjar getah bening (KGB).

Nx : Metastasis ke kelenjar getah bening (KGB) mediastinal sulit dinilai dari gambaran radiologi.

N1 : Metastasis ke kelenjar getah bening (KGB) peribronkus, hilus, intrapulmoner ipsilateral.

N2 : Metastasis ke kelenjar getah bening (KGB) mediastinum ipsilateral dan atau subkarin

N3 : metastasis ke kelenjar getah bening (KGB) peribronkial, hilus, intrapulmoner, mediastinum kontralateral dan atau KGB supraklavikula.

3. M: Metastasis ke organ lain

M0 : Tidak ditemukan metastasis.

Mx : Metastasis sulit dinilai dari gambaran radiologi.

M1a: Metastasis ke paru kontralateral, nodul di pleura, efusi pleura ganas, efusi perikardium.

M1b: Metastasis jauh ke organ lain (otak, tulang, hepar, ginjal, atau KGB leher, aksila, suprarenal, dll)

2.1.8 Gejala Klinis

Untuk menegakkan diagnosis kanker paru secara rinci dapat dilihat dari gejala klinis :

A. Anamnesis

Gambaran klinis dari penyakit kanker paru tidak banyak perbedaan atau berbeda dari penyakit paru yang lainnya. Terdapat keluhan subyektif dan gejala obyektif. Dari anamnesa ditemukan keluhan utama dan perjalanan penyakit atau kanker paru (Syahrudin *et. al.*, 2011).

Keluhan utama didapatkan :

1. Batuk-batuk dengan atau tanpa dahak (dahak bisa berwarna putih, dapat juga yang purulen)
2. Batuk darah
3. Sesak nafas
4. Sakit dada
5. Sulit atau sakit saat menelan
6. Benjolan di pangkal leher
7. Sembab muka dan leher, kadang kadang bisa sembab lengan yang disertai nyeri hebat.

Ada pula gejala dan keluhan yang tidak khas seperti :

1. Berat badan menurun
2. Nafsu makan berkurang
3. Demam yang hilang timbul

Sindroma paraneoplastik, seperti “Hypertrophic pulmonary osrearthropathy”, trombosis vena perifer dan neuropatia (Syahrudin *et. al.*, 2011).

B. Pemeriksaan fisik

Harus dilakukan menyeluruh, hasil yang didapatkan akan bergantung dengan pemeriksaan yang dilakukan. Tumor paru yang berukuran kecil dan letaknya di perifer dapat memberi gambaran yang normal pada pemeriksaan. Tumor yang berukuran besar, terlebih disertai dengan adanya atelektasis hasil yang lebih informatif. Pemeriksaan ini juga dapat menentukan stage penyakit, seperti tumor yang ada diluar paru atau pembesaran KGB (Syahrudin *et. al.*, 2011).

2.1.9 Diagnosis Kanker Paru

A. Deteksi dini Kanker Paru

Menemukan kanker paru pada stadium dini merupakan hal yang sangat sulit dikarenakan tidak adanya gejala atau keluhan yang dirasakan oleh penderita. Tetapi deteksi dini dapat ditemukan dengan tepat jika dokter dapat anamnesis secara lengkap dan melakukan pemeriksaan fisik yang teliti (Amin *et. al.*, 2009).

Deteksi dini dapat timbul pada penderita yang memiliki faktor resiko yang tinggi, yaitu :

- Laki-laki berusia >40 tahun dan perokok.
- Penderita terpapar industri tertentu.

Dapat disertai dengan satu atau lebih gejala, seperti batuk darah, batuk kronis, sesak nafas, nyeri dada, dan penurunan berat badan.

Kelompok lain yang perlu diperhatikan, yaitu :

- Perempuan perokok pasif dengan adanya satu atau dua gejala diatas.
- Penderita dengan salah satu gejala diatas tanpa adanya penyakit yang jelas.
- Penderita mempunyai riwayat keluarga yang menderita kanker paru.

Untuk mendapatkan sel tumor atau mendeteksi dini dapat melakukan pemeriksaan, seperti : pemeriksaan sitologi sputum dengan bantuan bronkoskopi (Amin *et. al.*, 2009), pemeriksaan radiologi thoraks, dan bronkoskopi autofluoresen (Syahrudin *et. al.*, 2011).

B. Prosedur Diagnostik

Tomografi dan Computed Tomografi Pemeriksaan ini menggantikan bronkografi karena hasilnya dapat menunjukkan dengan jelas letak lokasi, kavitas klasifikasi, ekstensi ekstrasbronkial dan umnilikasi. Computed Tomografi merupakan prosedur yang paling akurat hanya untuk mengevaluasi mediastinum secara non invasive.

Pemeriksaan sitologis dikerjakan jika ada keluhan batuk pada penderita. Tetapi pemeriksaan sitologi tidak selalu menghasilkan hasil yang positif. Pada kanker paru yang letaknya di sentral, pemeriksaan sputum dapat menghasilkan hasil yang baik dan juga hasil positif 67-85% pada karsinoma sel skuamosa. Pemeriksaan sitologi menggunakan bantuan bronkoskopi agar sel tumor dapat terlihat (Amin *et. al.*, 2009). Terdapat tata laksana pada *Lung Cancer Detection Program* di New York adalah: post nasal discharge dikeluarkan dahulu. Setelah itu pasien disuruh untuk batuk dalam, dahak yang keluar langsung difiksasi, hal ini dilakukan sampai 3 hari berturut-turut,

sebaiknya pada pagi hari (Rab, 1982). Terdapat pemeriksaan sitologi lain untuk diagnostik kanker paru yang dapat dilakukan pada cairan pleura, aspirasi kelenjar getah bening servikal, supraklavikula, bilasan dan sikatan bronkus pada bronkoskopi (Chen *et. al.*, 2008).

Pemeriksaan Histopatologi untuk mendiagnosis kanker paru menggunakan spesimen dengan cara biopsi, melalui bronkoskopi, biopsi aspirasi jarum, *Transbrochial Needle Aspiration* (TBNA), *Transbronkhial Lung Biopsy* (TBLB), *Transthorasic Needle Aspiration* (TTNA), *Transthorasic Biopsy* (TTB) (Ward *et. al.*, 2008).

Terdapat beberapa test yang digunakan untuk pemeriksaan sitologi, yakni CEA (*Carcinomaembryonic Antigen*), NSE (*Neuron-spesific enolase*), dan Cyfra 21-1 (*Cytokeratin fragments 19*) (Amin *et. al.*, 2009). Nilai normal kadar CEA adalah CEA 2,5 – 5 ng/mL (Contreras, 2010), sedangkan kadar normal NSE <9 ug/mL dan Cyfra <3,3 ng/mL.

2.1.10 Petanda Tumor (*Tumor Marker*)

Penanda tumor (*Tumor marker*) dapat terdeteksi dalam tubuh ketika kanker telah terbentuk. Ada beberapa penanda tumor yang ditemukan di darah, tetapi ada pula penanda tumor yang ditemukan di dalam urine atau cairan tubuh lainnya. Mereka dapat dibuat oleh sel-sel kanker itu sendiri atau oleh tubuh sebagai suatu respon terhadap kanker atau kondisi lain.

Menurut Mumbarkar P.P et al (2006) penanda Tumor dapat mencerminkan tahap penyakit dan prognosis. Perkiraan setelah diagnosis dapat membantu dalam menilai respon terhadap pengobatan, kemoterapi dapat memantau penyebaran penyakit dan mengamati kekambuhan tumor.

Terdapat beberapa jenis penanda tumor, yaitu NSE (*Neuron-specific enolase*), Cyfra 21-1 (*Cytokeratin fragments 19*) dan CEA (*Carcinoembryonic antigen*).

a) NSE (*Neuron-specific enolase*)

NSE sering digunakan untuk skrining dan diagnosis kanker paru. NSE tidak memiliki sensitivitas atau spesifisitas yang diperlukan untuk digunakan dalam skrining, tetapi banyak penelitian mendukung sebagai bantuan dalam diagnosis KPSK. Serum tinggi NSE(>100 mg/L) pada pasien dengan kecurigaan keganasan menunjukkan adanya KPSK dengan probabilitas tinggi.

b) Cyfra 21-1 (*Cytokeratin fragments 19*)

Cyfra 21-1 sering digunakan untuk skrining dan diagnosis. CYFRA 21-1 adalah penanda tumor yang paling sensitif untuk kanker paru jenis sel skuamosa. Cyfra 21-1 juga dapat digunakan untuk prognosis dan mengevaluasi terapi pada kanker paru jenis sel skuamosa.

c) CEA (*Carcinoembryonic antigen*).

CEA sering digunakan untuk skrining dan evaluasi respon terapi pada kanker paru jenis bukan sel kecil. CEA dapat memberikan informasi prognostik pada KPBSK, terutama di adenocarcinoma. CEA memiliki peran dalam mengevaluasi terapi dan stadium lanjut, dan mendeteksi penyakit berulang adenokarsinoma.

Tumor Marker CEA (*Carcinoembryonic antigen*)

Kanker paru diduga turut menghasilkan beberapa substansi. *Carcinoembryonic antigen* (CEA) merupakan petanda tumor yang pertama kali dideskripsikan pada kanker paru. CEA ditemukan pada tahun 1965 oleh Phil

Gold dan Samuel O. Freedman dari ekstrak kanker adenokarsinoma kolon manusia. Penelitian CEA terhadap kanker paru dimulai sejak tahun 1970 hingga kemudian lebih banyak dihubungkan pada kanker paru jenis bukan sel kecil (KPBSK). CEA bisa digunakan untuk mengevaluasi kanker paru yang berjenis bukan sel kecil (KPBSK). Penelitian Mazaki T et al (2006) mengatakan bahwa CEA lebih spesifik memonitor kanker paru jenis bukan sel kecil (KPBSK) daripada kanker paru sel kecil (KPSK). CEA (*Carcinoembryonic antigen*) adalah jenis molekul glikoprotein yang ditemukan pada tubuh (John Wiley & Sons, 2002). CEA mempunyai hubungan dengan membran plasma pada permukaan sel dari glikokaliks epitel entodermal yang nantinya dapat dilepaskan ke dalam darah (Figueiras, 2009). CEA biasanya diproduksi selama perkembangan janin. Produksi CEA berhenti sebelum kelahiran, dan biasanya ditemukan dalam darah orang dewasa yang sehat. Sedangkan, *Half life* CEA didalam tubuh adalah 1 minggu (Thompson, 2011).

CEA termasuk kedalam kelompok *Tumor Associated Antigen* (TAA). Antigen tersebut disandi oleh gen yang diekpresikan selama embriogenesis dan perkembangan janin, dan ditranskripsi baik saat dewasa. Gen tersebut memberikan sinyal kepada protein yang diduga berperan dalam pertumbuhan sel embrio dan diaktifkan kembali untuk menyandi protein saat sel tumor tumbuh dengan cepat (Baratawidjaja, 2009).

CEA sering diuji dalam darah, pada cairan tubuh dan jaringan biopsi. CEA mempunyai sensitivitas sebesar 54% dan spesifisitas sebesar 56%. Sampel pemeriksaan kadar CEA menggunakan serum atau plasma EDTA (*Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid*) atau heparin. Alat yang digunakan untuk memeriksa

sampel adalah Cobas e-411 dan menggunakan metode *Sandwich* ELISA yang diukur secara *Electro Chemilumine Scene Immunoassay*.

Kadar normal untuk CEA pada orang dewasa non-perokok adalah <2,5 ng/mL dan untuk perokok <5,0 ng/mL. Jika ada peningkatan CEA maka menunjukkan adanya pertumbuhan kanker atau kambuhnya kanker. Peningkatan CEA >20 ng/mL sebelum terapi dikaitkan dengan kanker yang telah menyebar (metastasis) (John Wiley & Sons, 2002). CEA meningkat sebelum operasi dapat menunjukkan prognosis yang lebih buruk. Jika tinggi sebelum operasi, CEA harus kembali ke tingkat normal dalam 4-6 minggu (Arbaningsih, 2010). Menurut Grunnet et al (2011) terdapat enam studi mengevaluasi penggunaan CEA sebagai penanda prediktif untuk resiko kekambuhan dan resiko kematian pada pasien KPBSK. Konsentrasi CEA sangat tinggi dalam adenokarsinoma dan kanker paru sel besar. Namun, CEA dapat membantu dalam diagnosis diferensial dari KPBSK. Baik adenokarsinoma maupun karsinoma sel besar sangat mungkin terjadi pada pasien dengan kadar CEA >10 mg / L dan CA125 >100 U / mL (Molina R, 2003). Kemoterapi dan terapi radiasi dapat menyebabkan kenaikan CEA sementara dikarenakan adanya kematian sel-sel tumor dan pelepasan CEA ke dalam aliran darah (John Wiley & Sons, 2002). Lim et al (2009) menyimpulkan bahwa kadar CEA tidak spesifik ataupun akurat untuk skrining kanker paru. Penelitian tersebut dilakukan pada 217 pasien asimtomatik yang kadar CEA tinggi diikuti selama 2 tahun dan didapatkan hasil 7,4% pasien menderita berbagai keganasan. Namun keuntungan CEA adalah penanda tumor yang harganya lebih murah dibandingkan dengan penanda tumor yang lainnya. CEA biasanya digunakan untuk mendeteksi perjalanan penyakit yang progresif dan dapat menunjukkan prognosis buruk. Sedangkan penurunan

kadar CEA menunjukkan respon terapi yang baik. Peningkatan CEA tidak hanya menilai kanker paru, tetapi dapat menilai kanker lain seperti kanker usus besar, kanker rektum, kanker pankreas, kanker payudara, kanker ovarium, dan kanker tiroid. CEA juga meningkat pada kondisi jinak, seperti merokok, infeksi dari penyakit inflamasi usus, pankreatitis, dan sirosis hati. CEA pada penyakit jinak biasanya tidak menyebabkan peningkatan diatas 10 ng/mL.

2.1.11 Pengobatan

Pengobatan kanker paru merupakan pengobatan yang *combined modality therapy* (multi-modaliti terapi). Terdapat macam-macam pengobatan pada kanker paru, yakni : pembedahan, radioterapi, dan kemoterapi.

A. Pembedahan

Pembedahan adalah pilihan pertama untuk stadium I atau II pada pasien yang sisa parenkim parunya adekuat. Dengan pemeriksaan spirometri preoperatif dan kuantitatif ventilasi perfusi *scanning* melebihi 100 ml menilai reseksi paru ditoleransi baik bila prediktif "post reseksi FEV." Prinsip pembedahan adalah sedapat mungkin tumor direseksi lengkap beserta jaringan KGB intrapulmoner, dengan lobektomi maupun pneumonektomi. Segmentektomi hanya dilakukan apabila faal paru tidak cukup untuk lobektomi (Amin *et. al.*, 2009).

B. Radioterapi

Radioterapi menjadi bagian dari kemoradioterapi neoajuvan untuk KPBSK stadium II atau IIIA. Radiasi merupakan salah satu pilihan tindakan darurat yang harus dilakukan untuk meringankan keluhan yang dialami pasien, seperti

sindrom vena kava superior (SVKS), nyeri akibat invasi tumor ke dinding dada dan metastase tumor ke otak dan tulang.

A. Syarat standar sebelum penderita diradiasi adalah :

1. Hb > 10g%
2. Trombosit > 100.000/dl.
3. Leukosit > 3000/dl.

B. Bila radiasi dilakukan setelah pembedahan maka ada yang harus diketahui :

- Jenis pembedahan termasuk diseksi kelenjar yang dikerjakan,
- Penilaian batas sayatan oleh dokter spesialis patologi anatomi (PA).
- Radiasi paliatif diberikan *unfavourable group*, yaitu :
 1. Tampilan < 70.
 2. Penurunan Berat Badan > 5% dalam 2 bulan.
 3. Fungsi paru buruk.

Jika dikombinasi dengan kemoterapi maka efektifitas radioterapi akan meningkat. Pemberian radioterapi dosis penuh (full dose 5000-6000 cGy) sebelum pemberian kemoterapi ataupun setelah siklus kemoterapi selesai (4-6 siklus) diberikan yang biasanya disebut radioterapi sekuensial. Pemberian radioterapi konkuren atau biasanya pemberian radioterapi dilakukan bersamaan dengan pemberian kemoterapi yang mengandung sifat radiosensitizer, seperti sisplatin, karboplatin, golongan paklitaksel, doktasel, dan gemitabin. Pengobatan tersebut akan mendapatkan hasil yang baik tetapi terdapat efek samping yang tinggi. Untuk mengurangi efek samping yang berlebihan dianjurkan untuk menggunakan obat anti-kanker golongan paklitaksel, dosetaksel dan gemitabin (Syahrudin *et al.*, 2011).

C. Kemoterapi

Kemoterapi diberikan pada semua jenis kanker paru. Kemoterapi dilakukan dengan menggunakan beberapa obat anti-kanker dalam kombinasi regimen kemoterapi.

2.2 Kemoterapi

Kemoterapi adalah salah satu obat anti-kanker yang digunakan untuk mengobati kanker paru. Kemoterapi merupakan suatu terapi sistemik yang diindikasikan untuk malignansi sistemik, yaitu terbukti adanya tumor atau yang diduga menyebar secara sistemik. Kebanyakan pasien diobati pada pengobatan sistemik dengan obat-obatan sitostatik (kemoterapi). Saat ini terdapat berbagai macam obat sitostatik. Terdapat pembagian obat sitostatik berdasarkan farmakologik yaitu: *Alkylating agents*, *Antibiotic antineoplastics*, *Antimetabolites*, *Antineoplastic that alter hormone balance*, *Biological response modifiers*, dan *Miscellaneous antineoplastics* (Syahrudin *et. al.*, 1998).

Dijelaskan secara umum efek obat sitostatik adalah merusak DNA/RNA yang akhirnya akan menyebabkan apoptosis. Obat tersebut juga telah dikenal, misalnya etoposid yang bekerja sebagai anti-topoisomerase II (Jusuf *et. al.*, 2005).

Pemberian kemoterapi dengan cara memasukkan obat melalui infus dan biasanya kemoterapi diberikan dengan 1 jenis obat atau bisa diberikan juga 2 macam obat. Obat tersebut mempunyai tujuan agar sel kanker yang dibunuh banyak, tetapi menggunakan jalur yang berbeda. Kemoterapi dapat diberikan kesemua jenis kanker paru dengan tujuan bukan hanya membunuh sel kanker pada tumor primer tetapi juga mengejar sel kanker paru yang menyebar di tempat lain.

2.2.1. Syarat pemberian kemoterapi

Sebelum pasien diberikan kemoterapi, terdapat beberapa syarat yang harus dipenuhi terlebih dahulu, yaitu :

1. Diagnosis yang sudah dipastikan. Jika ahli patologi sulit menentukan jenis yang pasti, maka bagi kepentingan kemoterapi harus dibedakan antara :
 - a. Jenis karsinoma sel kecil
 - b. Jenis sel karsinoma bukan sel kecil, yaitu karsinoma sel skuamosa, adenokarsinoma, dan karsinoma sel besar.
2. Skala Karnofsky adalah metode yang digunakan untuk mengukur status fungsional tubuh pasien. Salah satu syarat pemberian kemoterapi pasien harus mempunyai skor karnofsky $\geq 70-80$ atau ≤ 2 skala WHO. Bila tampilan < 70 atau usia lanjut, dapat diberikan obat anti-kanker dengan regimen tertentu dan atau jadwal tertentu.
3. Hb $\geq 10g\%$ pada penderita anemia ringan tanpa perdarahan akut, meski Hb $< 10g\%$ tidak perlu transfusi darah segera, cukup diberi terapi sesuai dengan penyebab anemia.
4. Granulosit $\geq 1500/mm^3$
5. Trombosit $\geq 100.000/mm$
6. Fungsi hati baik.
7. Fungsi ginjal baik (*creatinin clearance* lebih dari 70 ml/menit)
(Syahrudin *et. al.*, 2011).

2.2.2 Indikasi pemberian kemoterapi

1. Penderita kanker paru jenis sel kecil (KPSK) untuk semua stadium, tanpa atau dengan gejala.

2. Penderita KPBSK yang inoperabel (stage IIIB dan IV). Jika sudah memenuhi syarat dapat dikombinasi dengan radioterapi, secara konkuren, sekuensial atau alternating kemoradioterapi.
3. Kemoterapi ajuvan adalah kemoterapi pada pasien KPBSK stadium I, II, dan II yang telah dilakukan pembedahan.

Kemoterapi neoajuvan adalah kemoterapi yang diberikan pada pasien stage IIIA dan IIIB yang akan menjalani pembedahan. Dalam hal ini kemoterapi merupakan bagian terapi multimodaliti (Syahrudin *et. al.*, 2011).

2.2.3 Regimen Kemoterapi Kanker Paru Bukan Sel Kecil

Regimen untuk kemoterapi lini pertama (first line) untuk KPBSK adalah :

1. Paklitaksel + sisplatin atau karboplatin, siklus 3 minggu.
 - Paklitaksel 175 mg/BSA + sisplatin 60-80 mg/BSA, atau
 - Paklitaksel 175 mg/BSA + Karboplatin AUC-5
2. Gemsitabin + sisplatin atau karboplatin, siklus 3 minggu.
 - Gemsitabin 1250 mg/BSA (hari ke 1 dan 8) + siplatin 60-80 mg/BSA (hari ke 1), atau
 - Gemsitabin 1250 mg/BSA (hari ke 1 dan 8) + karboplatin AUC-5 (hari ke 1)
3. Dosetaksel + sisplatin atau karboplatin, siklus 3 minggu
 - Dosetaksel 75 mg/BSA + sisplatin 60-80 mg/BSA, atau
 - Dosetaksel 75 mg/BSA + karboplatin AUC-5
4. Vinorlbin + sisplatin atau karboplatin, siklus 3 minggu
 - Vinorlbin 30 mg/BSA (hari ke 1 dan 8) + sisplatin 60-80 mg/BSA (hari ke 1)

- Vinorelbine 30 mg/BSA (hari ke 1 dan 8) + karboplatin AUC-5 (hari ke 1)

Pada pusat pelayanan tertentu dapat diberikan regimen :

- CAP II (sisplatin, adriamisin, siklofosfamid) siklus 28 hari

Sisplatin 60 mg/BSA+adriamisin 40 mg/BSA+siklofosfamid
400mg/BSA

- PE (sisplatin atau karboplatin+etoposid) siklus 3 minggu

Sisplatin 60-80 mg/BSA (hari ke 1)+etoposid 100 mg/BSA (hari ke
1,2,3)

Karboplatin AUC-5 (hari ke 1), etoposid 100 mg/BSA (hari ke 1,2,3).

Penderita yang tidak ada respon (progresif) setelah pemberian kemoterapi
2 siklus atau progresif setelah 4 siklus. Maka dapat diberikan terapi
kemoterapi lini kedua (*second line*).

- Dosectaxel 75 mg/m², siklus 3 minggu, untuk 4-6 siklus, atau
- Pemetrexed 500 mg/m², siklus 3 minggu, untuk 4-6 siklus, atau
- Erlotinib 150 mg/x/hari, atau
Gefitinib 250 mg/x/hari (Syahrudin *et. al.*, 2011).

2.2.4 Evaluasi hasil

Umumnya kemoterapi dapat diberikan sampai 4-6 siklus/sekuen, bila
pasien menunjukkan respon yang memadai.

Evaluasi yang komprehensif meliputi aspek-aspek :

a. Evaluasi Respons Subjektif :

- Keluhan/gejala. Dinilai apakah keluhan berkurang atau tidak.

- Tampilan (*performance status*). Setelah pemberian kemoterapi pada umumnya terjadi penurunan nilai tampilan, tetapi nilai tersebut harus kembali ke nilai sebelum pemerian obat.
- Berat badan. Dinilai apakah berkurangnya, menetap atau bertambah (Syahrudin *et. al.*, 2011).

b. Evaluasi respon obyektif

Respon obyektif dibagi menjadi 4 golongan dengan ketentuan yang memenuhi prinsip RECIST, yaitu :

A. Ukuran tumor

Tabel 2.3 Evaluasi Respon obyektif dari ukuran tumor

Respon obyektif	Keterangan
<i>Complete response</i>	bila ada evaluasi tumor hilang 100% dan keadaan ini menetap lebih dari 4 minggu
<i>Partial response</i>	pengurangan ukuran tumor sebesar >50% tetapi <100%.
<i>Stable disease</i>	bila ukuran tumor tidak berubah atau mengecil >25% tetapi <50%.
<i>Progressive disease</i>	Bila terjadi penambahan ukuran tumor > 25% atau timbul lesi baru di paru atau ditempat lain.

Definisi lesi (tumor) sebagai baseline pada RECIST dikelompokkan pada lesi yang *measurable*, *nonmeasurable* dan *truly nonmeasurable*

- Lesi *measurable* jika diameter lesi secara akurat dapat diukur setidaknya pada satu dimensi ≥ 20 mm pada tehnik yang CT konvensional atau ≥ 10 mm pada spiral CT scan.
- Lesi *nonmeasurable* jika diameter lesi < 20 mm pada teknik konvensional atau < 10 mm pada spiral CT-scan.



- Lesi *truly nonmeasurable* antara lain lesi metastasis di tulang, efusi pleura, efusi perikard, asites, dll (Park *et. al*, 2003).

Pembagian atau kriteria respons pada RECIST digunakan sebagai evaluasi pada :

- Evaluasi lesi-lesi target, definisi kriteria RECIST mirip dengan kriteria WHO untuk lesi measurable yaitu terdiri atas CR jika semua lesi target hilang. PR jika total diameter lesi-lesi target mengecil $\geq 30\%$, SD jika tidak masuk kriteria PR / PD dan PD jika total diameter lesi-lesi target membesar $\geq 20\%$.
- Evaluasi lesi-lesi nontarget, definisi kriteria RECIST untuk lesi-lesi nontarget adalah CR jika semua lesi-lesi nontarget hilang dan level tumor marker normal. Incomplete response (IR) / SD jika satu atau lebih lesi-lesi nontarget menetap dan atau level tumor marker masih diatas nilai normal. PD jika tampak lesi baru total diameter lesi-lesi target membesar $\geq 20\%$.
- Evaluasi respons keseluruhan (best overall response), merupakan gabungan evaluasi lesi-lesi target dan non target dan ada atau tidaknya lesi baru. Pembagian kriteria sama dengan kriteria WHO yaitu CR, PR, IR/SD atau PR.

B. Lama respons (Duration of Response)

Yang dimaksud ialah periode antara terjadi complete response sampai timbul progressive disease. Pada penderita yang hanya menunjukkan partial response, yang dicatat hanya periode overall response. Periode overall response berlangsung dari hari pertama pengobatan sampai hari observasi pertama timbul progressive disease.

c. Evaluasi efek samping

Semua obat sistostatik mempunyai pengaruh yang dapat menimbulkan efek pada sumsum tulang. Obat adriamisin mempunyai efek samping pada miokardiopati, bila obat tersebut telah mencapai dosis maksimal. Siklofosfamis dapat menyebabkan efek sistitis, sedangkan sisplatin dan karboplatin dapat menimbulkan efek toksik pada ginjal dan saraf. Paklitaksel dan dosetaksel menyebabkan efek samping hipersensitiviti serta gangguan susunan saraf pusat. Alopesia menimbulkan efek samping gejala gastrointestinal berupa mual dan muntah serta ada rasa lemah dan anoreksia yang dirasakan saat pemberian kemoterapi (Syahrudin *et. al.*, 2011).

