

**UJI DIAGNOSTIK BRONKOSKOPI SERAT OPTIK DAN
CT SCAN TORAK DALAM PENEKAKAN DIAGNOSIS
KANKER PARU DI RSUD DR. SAIFUL ANWAR MALANG**

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Dokter Spesialis Paru**



**Oleh:
dr. Deden Permana
NIM 138070300111001**

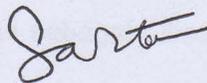
**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS (PPDS) - I
PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA
RSUD dr. SAIFUL ANWAR MALANG
2018**

HALAMAN PENGESAHAN
TUGAS AKHIR
UJI DIAGNOSTIK BRONKOSKOPI SERAT OPTIK DAN CT SCAN
TORAK DALAM PENEGAKAN DIAGNOSIS KANKER PARU
DI RSU DR. SAIFUL ANWAR MALANG

Oleh:
dr. Deden Permana
NIM 138070300111001

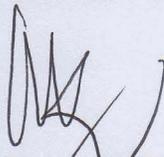
Telah diuji pada:
Hari: Rabu
Tanggal: 9 Mei 2018
Dan dinyatakan LULUS oleh:

Penguji 1:



dr. Teguh Rahayu Sartono, SpP(K)
NIP 19540906 198203 1 017

Penguji 2/Pembimbing 1



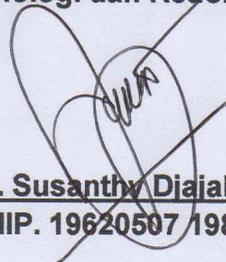
dr. Ngakan Putu Parsama Putra, SpP(K)
NIP. 19660812 200904 1 001

Penguji 3/Pembimbing 2



dr. Suryanti Dwi Pratiwi, SpP(K)
NIP. 19750117 201001 2 005

Mengetahui,
Ketua Program Studi PPDS I
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi



DR. dr. Susanthi Djajalaksana, SpP(K)
NIP. 19620507 198903 2 007

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur ke hadirat ALLAH SWT Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang atas segala rahmat, karunia, dan ijin-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul "*Uji Diagnostik Bronkoskopi Serat Optik dan CT Scan Torak Dalam Penegakan Diagnosis Kanker Paru di RSUD dr. Saiful Anwar Malang*".

Dalam penulisan dan penyusunan Tugas Akhir ini tentu banyak pihak yang telah memberikan bantuan baik moril maupun spirituil. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. dr. Ngakan Putu Parsama Putra, SpP(K) sebagai pembimbing pertama yang telah memberikan masukan, bimbingan, serta dorongan, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
2. dr. Suryanti Dwi Pratiwi, SpP(K) sebagai pembimbing kedua yang telah memberikan masukan, bimbingan, serta dorongan, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
3. dr. Nanik Setijowati, MKes sebagai pembimbing ketiga yang telah memberikan masukan, bimbingan, serta dorongan, sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir ini.
4. dr. Teguh Rahayu Sartono, SpP(K) sebagai Kepala SMF Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang tidak pernah lelah dalam memberikan bimbingan selama pendidikan dokter spesialis.
5. Dr. dr. Susanthi Djajalaksana, SpP(K) sebagai Ketua Program Studi SMF Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya sekaligus Pembimbing Akademik yang telah sabar dan terus

menerus memberikan bimbingan, semangat, dan arahan selama pendidikan dokter spesialis.

6. Seluruh staf pengajar SMF Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan dukungan selama penulis menjalani pendidikan dokter spesialis.

7. Direktur beserta seluruh staf medis, paramedis, dan nonmedis di lingkunganRSU dr. Saiful Anwar.

8. Seluruh PPDS Pulmonologi dan Kedokteran RespirasiFakultas Kedokteran Universitas Brawijaya atas segala bantuan dan kerjasamanya selama pendidikan dokter spesialis.

9. Mama Dewi Madaniah, Bapak Zainuri Hadi, kakak Donny Lesmana, adik Dicky Sanjaya atas bantuan dan dukungannya yang terus menerus baik moril maupun spirituil.

10. Yang terkhusus untuk istri tercinta dr. Ragil Pangenggar atas segala cinta dan pengorbanan yang diberikan dalam mendampingi baik di dalam maupun di luar pendidikan ini.

11. Kepada sahabat, teman, dan seluruh pihak yang tidak bisa disebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu penulis menerima saran dan kritik yang membangun untuk perbaikan.

Semoga tulisan ini bisa mmeberikan manfaat bagi kita semua.

Malang, 11 Mei 2018

dr. Deden Permana

ABSTRAK

Permana, Deden. 2018. **Uji Diagnostik Bronkoskopi Serat Optik dan CT Scan Torak Dalam Penegakan Diagnosis Kanker Paru di RSUD dr. Saiful Anwar Malang**. Tugas Akhir, Program Pendidikan Dokter Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Pembimbing: (1) dr. Ngakan Putu Parsama Putra, SpP(K), (2) dr. Suryanti Dwi Pratiwi, SpP(K).

Latar belakang: Kanker paru adalah semua penyakit keganasan di paru, mencakup keganasan yang berasal dari paru maupun keganasan dari luar paru (metastasis di paru). Penyebab pasti kanker paru hingga saat ini masih belum pasti namun beberapa faktor mempengaruhi yaitu merokok, polusi udara, karsinogen di lingkungan kerja, predisposisi genetik, dan diet. Gambaran curiga kanker paru dari foto torak harus dilanjutkan dengan pemeriksaan penunjang lebih lanjut seperti bronkoskopi serat optik dan CT scan torak. Bronkoskopi serat optik merupakan pemeriksaan penunjang untuk mendiagnosis adanya tumor di dalam percabangan trakeobronkial, juga bisa dilakukan biopsi pada tumor yang ditemukan untuk diperiksa histopatologi. CT scan torak bisa memberikan gambaran tumor paru yang lebih akurat baik untuk lesi sentral maupun perifer sekaligus untuk penderajatan kanker paru. **Metode:** Penelitian ini dilakukan di RSUD dr. Saiful Anwar Malang mulai November 2017 hingga April 2018. Penelitian ini secara retrospektif melibatkan 85 pasien yang sudah dilakukan bronkoskopi serat optik, CT scan torak, dan histopatologi. **Hasil:** Secara keseluruhan, bronkoskopi serat optik memiliki nilai sensitivitas 75%, spesifisitas 40%, nilai prediksi positif 90%, nilai prediksi negatif 17%, akurasi 71%. CT scan torak memiliki nilai sensitifitas 93%, spesifisitas 30%, nilai prediksi positif 91%, nilai prediksi negatif 38%, akurasi 86%. **Kesimpulan:** Bronkoskopi memiliki nilai diagnostik yang cukup tinggi dalam mendiagnosis kanker paru, namun masih lebih rendah jika dibandingkan dengan CT scan torak, dengan pemeriksaan histopatologi sebagai gold standard.

Kata kunci: kanker paru, bronkoskopi serat optik, CT scan torak, sensitifitas, spesifisitas

ABSTRACT

Permana, Deden. 2018. **Diagnostic Value Test of Fiber Optic Bronchoscopy and Thorax CT Scan in the Diagnosis of Lung Cancer in Saiful Anwar Hospital Malang**. Final Assignment, Pulmonology and Respiriolog Medicine, Faculty of Medicine University of Brawijaya Malang. Supervisors: (1) dr. Ngakan Putu Parsama Putra, SpP(K), (2) dr. Suryanti Dwi Pratiwi, SpP(K).

Background: Lung cancer is all malignant disease in the lung, including malignancy originating from the lung or malignancy from the outside of the lung (metastasis in the lung). The exact cause of lung cancer is uncertain but some factors influence smoking, air pollution, carcinogens in the workplace, genetic predisposition, and diet. The suspicious image of lung cancer from chest X-ray should be continued with further investigation such as fiberoptic bronchoscopy and CT scan thorax. Fiberoptic bronchoscopy is an investigation to diagnose the presence of tumors within the tracheobronchial tract, as well as biopsies of tumors found for histopathology. CT scan thorax can provide a more accurate picture of lung tumors for both central and peripheral lesions as well as for lung cancer. **Method:** This research was conducted in RSU dr. Saiful Anwar Malang from November 2017 to April 2018. This study retrospectively involved 85 patients who have done fiberoptic bronchoscopy, CT scan thorax, and histopathology. **Results:** Overall, fiberoptic bronchoscopy has 75% sensitivity, 40% specificity, 90% positive predictive value, 17% negative predictive value, and 71% accuracy. CT scan thorax has 93% sensitivity value, 30% specificity, 91% positive prediction value, 38% negative prediction value, and 86% accuracy. **Conclusions:** Bronchoscopy has a moderately high diagnostic value in diagnosing lung cancer, but it is still lower when compared with CT scan thorax, with histopathologic examination as gold standard.

Keywords: lung cancer, fiber optic bronchoscopy, thorax CT scan, sensitivity, specificity

DAFTAR ISI

Lembar Pengesahan	ii
Lembar Pernyataan Keaslian Tulisan	iii
Kata Pengantar	iv
Abstrak	vi
Abstract	vii
Daftar Isi	viii
Daftar Tabel	xi
Daftar Gambar	xii
Daftar Singkatan	xiii
BAB 1 Pendahuluan	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB 2 Tinjauan Kepustakaan	6
2.1 Definisi Kanker Paru	6
2.2 Epidemiologi	6
2.3 Faktor Risiko	7
2.3.1 Merokok	8
2.3.2 Polusi Udara	9
2.3.3 Lingkungan Kerja	9
2.3.4 Faktor Genetik	10
2.4 Patogenesis Kanker Paru	11
2.5 Manifestasi Klinis Kanker Paru	13
2.5.1 Manifestasi Lokal	13
2.5.2 Manifestasi dari Metastasis Ekstratorakal	17
2.5.3 Sindrom Paraneoplastik	18



2.6	Diagnosis Kanker Paru	18
2.6.1	Pemeriksaan Fisik	20
2.6.2	Pemeriksaan Radiologis	20
2.6.2.1	Foto Torak	20
2.6.2.2	Computed Tomography Scan	21
2.6.2.3	Magnetic Resonance Imaging	22
2.6.2.4	Positron Emission Tomography Scan	22
2.6.2.5	USG Abdomen	23
2.6.3	Sputum Sitologi	23
2.6.4	Fiber Optic Bronchoscopy	23
2.6.5	Transthoracic Fine Needle Aspiration	28
2.6.6	Pemeriksaan Invasif Lain	29
2.6.7	Pemeriksaan Petanda Tumor	29
2.6.8	Pemeriksaan Biologi Molekuler	29
2.7	Penderajatan Kanker Paru	30
2.8	Klasifikasi Kanker Paru	30
2.8.1	Kanker Paru Karsinoma Sel Kecil	31
2.8.2	Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil	32
2.9	Pengobatan Kanker Paru	36
2.9.1	Pembedahan	36
2.9.2	Radioterapi	36
2.9.3	Kemoterapi	37
2.9.4	Evaluasi Hasil Pengobatan	37
BAB 3 Kerangka Konsep		39
3.1	Kerangka Teori	39
3.2	Kerangka Konsep	41
BAB 4 Metode Penelitian		43
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian	43
4.2	Subjek Penelitian dan Besar Sampel	43
4.3	Lokasi dan Waktu Penelitian	44
4.4	Variabel Penelitian	44
4.5	Definisi Operasional	45
4.6	Kriteria Inklusi	46

4.7	Kriteria	Eksklusi	46
4.8	Cara Pemeriksaan Bronkoskopi Serat	Optik	47
4.9	Cara Pemeriksaan CT Scan	Torak	47
4.10	Teknik Pengumpulan	Data	47
4.11	Teknik Pengolahan dan	Analisis	47
4.12	Data Alur	Penelitian	49
BAB 5 Hasil Penelitian			50
5.1	Karakteristik Subjek	Penelitian	50
5.2	Pemeriksaan Bronkoskopi Serat	Optik	51
5.3	Hasil Bacaan CT Scan	Torak	52
5.4	Hasil Pemeriksaan	Histopatologi	52
5.5	Sensitifitas, Spesifisitas, Nilai Prediksi Positif, Nilai Prediksi Negatif, dan Akurasi Bronkoskopi Serat Optik Terhadap Histopatologi		54
5.6	Sensitifitas, Spesifisitas, Nilai Prediksi Positif, Nilai Prediksi Negatif, dan Akurasi CT Scan Torak Terhadap Histopatologi		56
5.7	Kesesuaian Bronkoskopi Serat Optik dan CT Scan Torak dalam Menentukan Kanker Paru		58
5.8	Uji Diagnostik Bronkoskopi Serat Optik dengan Washing + Brushing + Biopsi		58
BAB 6 Pembahasan			62
6.1	Hasil Pemeriksaan Bronkoskopi Serat Optik, CT Scan Torak, dan	Histopatologi	62
6.2	Keterbatasan	Penelitian	68
BAB 7 Kesimpulan dan Saran			70
7.1	Kesimpulan		70
7.2	Saran		71
Daftar Pustaka			72
Lampiran			76

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Gejala	pada	diagnosis	KPKBSK	13	
Tabel 2.2	Tanda	dan	gejala	pada	kanker paru	16
Tabel 2.3	Sindrom	paraneoplastik	pada	kanker paru	18	
Tabel 2.4	Penderajatan	internasional	KPKBSK	versi	7 31	
Tabel 4.1	Rencana	waktu	penelitian		43	
Tabel 5.1	Karakteristik Subjek Penelitian				51	
Tabel 5.2	Hasil Pemeriksaan	Bronkoskopi	Serat Optik		51	
Tabel 5.3	Hasil Bacaan	CT Scan	Torak		52	
Tabel 5.4	Hasil Pemeriksaan		Histopatologi		53	
Tabel 5.5	Spesimen	Pemeriksaan	Histopatologi		53	
Tabel 5.6	Sensitifitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan akurasi bronkoskopi terhadap histopatologi				54	
Tabel 5.7	Sensitifitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan akurasi CT scan torak terhadap histopatologi				56	
Tabel 5.8	Kesesuaian bronkoskopi serat optik dan CT scan torak dalam menentukan kanker paru				58	
Tabel 5.9	Uji diagnostik bronkoskopi dengan histopatologi (63 pasien)				59	
Tabel 5.10	Uji diagnostik CT scan torak dengan histopatologi (63				59	



pasien)...

Tabel 5.11 Kesesuaian bronkoskopi dan CT scan torak dalam menentukan keganasan (63 pasien)

60



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Jalur penyebab kanker akibat karsinogen pada asap tembakau 9

Gambar 2.2 Karsinogenesis akibat asap rokok pada kanker paru 11

Gambar 2.3 Model karsinogenesis multistage kanker paru 12

Gambar 2.4 Alur deteksi dini pada kecurigaan kanker paru 19

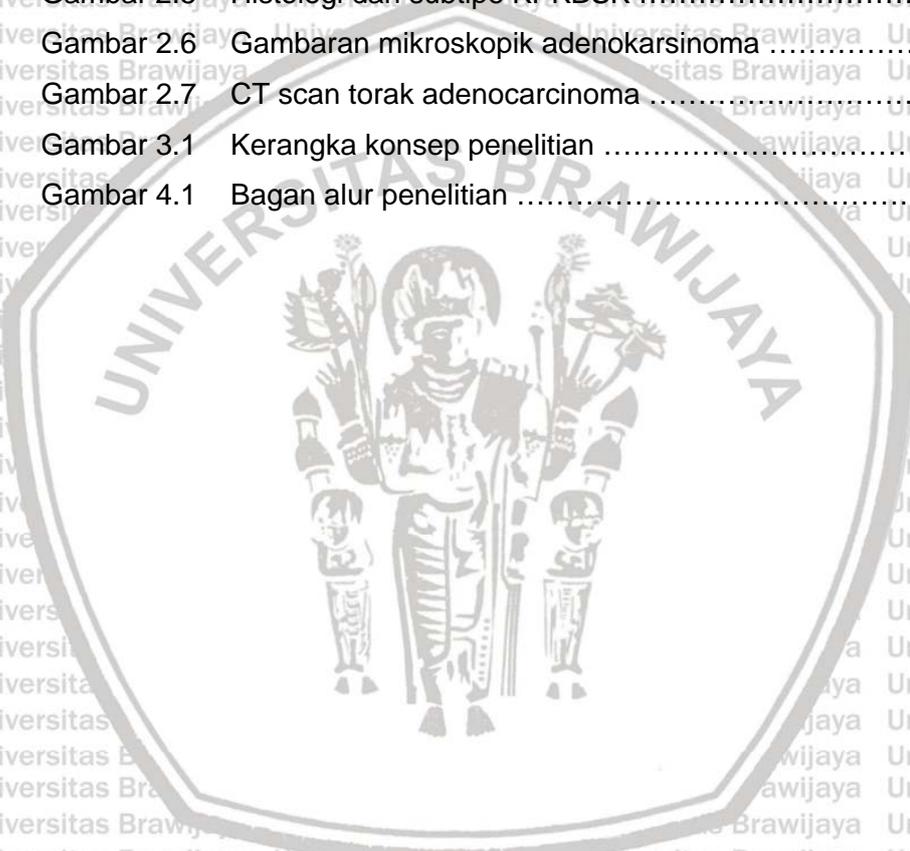
Gambar 2.5 Histologi dan subtype KPKBSK 32

Gambar 2.6 Gambaran mikroskopik adenokarsinoma 34

Gambar 2.7 CT scan torak adenocarcinoma 35

Gambar 3.1 Kerangka konsep penelitian 39

Gambar 4.1 Bagan alur penelitian 48



DAFTAR SINGKATAN

BAL	:	<i>Bronchoalveolar Lavage</i>
CAD	:	<i>Computer Aided Detection</i>
CELC	:	<i>Central-Type Early Lung Cancer</i>
CT	:	<i>Computed Tomography</i>
DNA	:	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EBUS	:	<i>Endobronchial Ultrasound</i>
ETS	:	<i>Environmental Tobacco Smoke</i>
FNAB	:	<i>Fine Needle Aspiration Biopsy</i>
FOB	:	<i>Fiber Optic Bronchoscopy</i>
KGB	:	<i>Kelenjar Getah Bening</i>
KPKBSK	:	<i>Kanker Paru Kelompok Bukan Sel Kecil</i>
KPKSK	:	<i>Kanker Paru Kelompok Sel Kecil</i>
MRI	:	<i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NPP	:	<i>Nilai Prediksi Positif</i>
NSAID	:	<i>Non-Steroid Anti Inflammatory Drug</i>
NSCLC	:	<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>
PET	:	<i>Positron Emission Tomography</i>
RECIST	:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
SPN	:	<i>Solitary Pulmonary Nodule</i>
TBNA	:	<i>Transbronchial Needle Aspiration</i>
TTNA	:	<i>Transthoracic Needle Aspiration</i>
USG	:	<i>Ultrasonography</i>



BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker paru adalah penyebab utama kematian akibat kanker di dunia, dan menyebabkan lebih banyak kematian dibandingkan kombinasi kasus kanker payudara, kolon, dan prostat. Sebagian besar pasien datang dalam kondisi lanjut dengan angka 5-year survival sekitar 15%. Strategi deteksi dini kanker paru adalah mendeteksi kanker paru sedini mungkin karena terapi dini dari kanker paru meningkatkan outcome pengobatan. Meskipun dulu berdasarkan pemeriksaan sitologi sputum ditemukan bahwa karsinoma sel skuamous mewakili 70% seluruh kasus kanker paru, namun saat ini sudah tidak lagi, karena saat ini karsinoma sel skuamous hanya sekitar 25%-30% dari seluruh kasus kanker paru. Karsinoma sel skuamous stadium awal, yaitu lesi berdiameter kurang dari 1 cm dan ketebalan kurang dari 3 mm, dianggap sebagai N0 dan bisa disembuhkan dengan menggunakan terapi bronkoskopi sebagai alternatif dari pembedahan (Coltet *et al*, 2010).

Faktor risiko utama kanker paru adalah merokok. Faktor lain yang juga diketahui sebagai faktor yang mempengaruhi perkembangan kanker paru antara lain paparan gas radon, asbestosis, polusi udara, dan faktor genetik. (Tukumo *et al*, 2005; Ilonen, 2011; Jazieh *et al*, 2013; Siegelin *et al*, 2014).

Kanker paru memiliki prognosis buruk, terutama karena sifatnya yang ganas, dan sebagian besar ditemukan dalam stadium *advanced*. Meskipun prognosis yang baik bisa dicapai jika kanker terdeteksi dan diterapi pada stadium

awal, penegakan diagnosis kanker paru stadium awal yang tumbuh di saluran napas sentral/mustahil dilakukan dengan pemeriksaan radiologi saja.

Perkembangan bronkoskopi dan prevalensi pemeriksaan sitologi yang meningkat telah membantu meningkatkan deteksi dari *central type early lung cancer* (CELC), namun bronkoskopi konvensional hanya menyumbang kesempatan sebanyak 30% untuk mendeteksi CELC karena sebagian besar pada CELC hanya tampak sedikit perubahan pada mukosa bronkus (Ikeda *et al*, 2007).

Bronkoskopi adalah pemeriksaan alternatif invasif minimal jika dibandingkan pembedahan dalam mendiagnosis nodul paru perifer. Penelitian sebelumnya tentang *solitary pulmonary nodule* (SPN) secara konsisten menunjukkan bahwa ukuran lesi mempengaruhi akurasi diagnostik dari bronkoskopi. Hasil diagnostik bronkoskopi masih rendah pada lesi berukuran < 20 mm yang terletak di sepertiga luar lapang paru. Oleh karena itu, prosedur diagnostik yang lain untuk diagnosis nodul kecil, termasuk kanker paru, mungkin lebih cocok dalam kondisi ini. Dalam hal ini, biopsi transtorakal dengan panduan CT scan dapat dipertimbangkan sebagai tindakan diagnostik pertama, terutama pada lesi yang sangat kecil, letaknya perifer, dan mudah dijangkau. Bagaimanapun, teknik ini mempunyai risiko tinggi komplikasi, yaitu pneumothorax, dan juga mungkin sulit dilakukan tergantung lokasi pasti dari lesinya. Oleh karena bronkoskopi adalah prosedur aman dengan angka komplikasi rendah dan bisa memeriksa *central airway* sebelum operasi, ini merupakan langkah diagnostik pertama di rumah sakit kami. Di sisi lain, CT scan juga merupakan metode panduan yang berguna memberikan gambaran anatomi selama dilakukan bronkoskopi (Tsushima *et al*, 2006).

Fiber optic bronchoscopy (FOB) adalah pemeriksaan awal rutin yang dipilih untuk pasien dengan kecurigaan keganasan endobronkial, tapi seringkali tidak bisa menegakkan diagnosis. Begitu diagnosis bisa ditegakkan, banyak pasien

menjalani pemeriksaan *staging* dengan *computed tomography* (CT) scan untuk menentukan perjalanan penyakit dan kemungkinan untuk terapi radikal (Laroche *et al*, 2000).

Banyak pasien yang datang dengan gambaran foto torak mencurigakan karsinoma bronkogenik menjalani pemeriksaan FOB sebagai pilihan pemeriksaan primer. Meskipun demikian, pada banyak pasien, bronkoskopi tidak bisa menegakkan diagnosis karena lesi berada di luar bronkus atau di perifer paru. Pada beberapa rumah sakit, pasien dengan massa perifer pada foto torak mungkin menjalani biopsi jarum perkutaneus sebagai pemeriksaan awal, meskipun ketersediaan pemeriksaan ini tidak seluas bronkoskopi, selain itu juga berhubungan dengan angka komplikasi yang lebih tinggi (Laroche *et al*, 2000).

CT scan torak dan abdomen bagian atas sudah cukup dikenal perannya dalam melakukan *staging* pada karsinoma bronkogenik sebelum terapi definitif, begitu diagnosis jenis jaringan sudah didapatkan. Keuntungan dari melakukan CT scan pada semua pasien dengan kecurigaan karsinoma endobronkial sebelum dilakukan FOB selama ini belum dikaji. Ketika melakukan bronkoskopi, informasi gambaran tumor berdasarkan CT scan bisa meningkatkan nilai diagnostik dengan menarget lesi yang dicurigai dengan lebih baik. Hal ini berlaku pada baik lesi endobronkial yang kelihatan dengan FOB dan spesimen biopsi transbronkial atau *washing* yang diambil dari perifer paru. Aspirasi dan biopsi jarum transbronkial juga dibantu oleh gambaran lesi dari CT scan (Laroche *et al*, 2000).

CT scan torak yang abnormal adalah hal yang sering ditemui pada pemeriksaan paru. Di dalam populasi risiko tinggi akan kanker paru, lebih dari 25% pasien memiliki gambaran CT scan yang abnormal. Probabilitas adanya keganasan pada gambaran CT torak yang abnormal tergantung pada karakteristik abnormalitas dan klinis pasiennya, seperti usia dan status merokok,

bervariasi antara 0% hingga 80%. Banyak *solitary pulmonary nodule* (SPN) mengandung *non-small cell lung cancer* (NSCLC), tipe kanker paru paling umum, dan semakin besar ukuran nodul maka semakin mungkin mengandung sel kanker. Oleh karena deteksi awal dan reseksi NSCLC telah menunjukkan bisa meningkatkan masa hidup, diagnosis dini dan terapi sesegera mungkin untuk SPN adalah penting (Dale *et al*, 2012).

Setiap pasien yang datang dengan diagnosis kecurigaan kanker paru membutuhkan diagnosis histologi yang cepat dan akurat, serta informasi *staging*-nya agar bisa memberikan rencana terapi yang benar. Dalam praktik, dokter berkewajiban menilai tiap kasus dan menentukan kombinasi yang optimal dari *sampling* dan pemeriksaan *imaging* yang bisa mendapatkan diagnosis dan *staging* yang kuat dengan efek samping yang terhadap kepada pasien, dan penundaan seminimal mungkin (Muers *et al*, 2000).

Sejak ditemukan FOB pada tahun 1974, dan dengan ketersediaannya yang luas saat ini, banyak dokter yang mempertimbangkan FOB sebagai pemeriksaan pertama setelah melakukan pemeriksaan fisik dan foto torak. Pemilihan penggunaan FOB dipengaruhi hasil pemeriksaan foto torak, sehingga lesi yang masuk dalam kategori SPN kecil akan diperiksa dengan CT scan dan *fine needle aspiration biopsy* (FNAB). Untuk lesi berdiameter kurang dari 2 cm, FNAB lebih bagus dibandingkan bronkoskopi meskipun hasil *imaging* digunakan sebagai panduan biopsi transbronkial atau aspirasi jarum transbronkial (Muers *et al*, 2000).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana sensitivitas dan spesifisitas bronkoskopi serat optik dalam menegakkan diagnosis kanker paru di RSUD dr. Saiful Anwar Malang?

2. Bagaimana sensitivitas dan spesifisitas CT scan torak dalam menegakkan diagnosis kanker paru di RSUD dr. Saiful Anwar Malang?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui nilai sensitifitas, spesifisitas, nilai prediksi positif (NPP), nilai prediksi negatif (NPN), dan akurasi dari bronkoskopi serat optik dalam menegakkan diagnosis kanker paru di RSUD dr. Saiful Anwar Malang.
2. Untuk mengetahui nilai sensitifitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan akurasi dari CT scan torak dalam menegakkan diagnosis kanker paru di RSUD dr. Saiful Anwar Malang.
3. Untuk mengetahui kesesuaian hasil pemeriksaan bronkoskopi serat optik dengan hasil pemeriksaan CT scan torak dalam penegakan diagnosis kanker paru di RSUD dr. Saiful Anwar Malang.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Teoritis

1. Memberikan pengetahuan tentang nilai diagnostik bronkoskopi serat optik dalam menegakkan diagnosis kanker paru di RSUD dr. Saiful Anwar Malang.
2. Memberikan pengetahuan tentang nilai diagnostik CT scan torak dalam menegakkan diagnosis kanker paru di RSUD dr. Saiful Anwar Malang.

1.4.2 Praktis

1. Di masa mendatang, bisa membuat pertimbangan keputusan untuk melakukan terlebih dahulu apakah tindakan bronkoskopi serat optik atau CT scan torak dalam upaya menegakkan diagnosis kanker paru di RSUD dr. Saiful Anwar Malang.

2. Di masa mendatang, pasien dengan curiga kanker paru bisa mendapatkan jadwal CT scan torak dalam waktu lebih cepat di RSUD dr. Saiful Anwar Malang sehingga diagnosis bisa segera ditegakkan dan mendapatkan terapi sesegera mungkin.



BAB 2 TINJAUAN KEPUSTAKAAN

2.1 Definisi Kanker Paru

Kanker paru adalah semua penyakit keganasan di paru, mencakup keganasan yang berasal dari paru sendiri maupun keganasan dari luar paru (metastasis tumor di paru). Menurut konsep masa kini kanker adalah penyakit gen. Sebuah sel normal dapat menjadi sel kanker apabila karena berbagai sebab terjadi ketidakseimbangan antara fungsi onkogen dengan gen *tumor suppressor* dalam proses tumbuh kembangnya sebuah sel (Syahrudin dkk, 2016).

Perubahan atau mutasi gen yang menyebabkan terjadinya hiperekspresi onkogen dan/atau kurang/hilangnya fungsi gen *tumor suppressor* menyebabkan sel tumbuh dan berkembang tak terkendali. Perubahan ini berjalan dalam beberapa tahap atau yang dikenal dengan proses *multistep carcinogenesis*. Perubahan pada kromosom, misalnya hilangnya heterogenitas kromosom diduga sebagai mekanisme ketidaknormalan pertumbuhan sel pada sel kanker (Dang et al., 2008).

2.2 Epidemiologi

Di antara penyakit keganasan, kanker paru primer merupakan penyebab kematian yang paling utama di dunia. Setiap tahun terdapat lebih dari 1,8 juta kasus kanker paru di dunia yang menyebabkan kematian sekitar 1,5 juta orang. Data WHO tahun 2012 menunjukkan terdapat seanyak 14,1 juta kasus baru

kanker, kanker paling banyak terdiagnosis pada laki-laki adalah kanker paru (16,8%), sedangkan pada perempuan kanker paru sebanyak 8,8% dari seluruh kasus kanker. Sebagai penyebab kematian, kanker paru adalah sebab kematian utama akibat keganasan pada laki-laki sebesar 23,6% dan penyebab kematian kedua perempuan setelah kanker payudara 13,8% (Jusuf dkk, 2017).

Di antara populasi umum, prevalensi kanker paru bervariasi dari 0,08% hingga 0,34%, meningkat seiring usia. Penelitian skrining perokok terhadap kanker paru menunjukkan peningkatan prevalensi dari 0,40% menjadi 13,6% seiring dengan faktor usia dan riwayat merokok (Stephenson *et al*, 2005).

Data epidemiologi kanker paru yang mencakup seluruh populasi di Indonesia belum ada. Laporan dari Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FKUI di Rumah Sakit Pusat Respirasi Nasional Persahabatan Jakarta pada tahun 2015 didapatkan 668 kasus keganasan torak, 507 kasus di antaranya adalah kasus kanker paru (88,4%) (Jusuf dkk, 2017).

Profil kanker di Indonesia berdasarkan *Cancer Country Profiles* tahun 2014 yang dipublikasi oleh WHO menunjukkan insiden kanker paru pada tahun 2014 menempati urutan pertama dari 5 kanker terbanyak pada laki-laki sebesar 25.322 kasus, sedangkan pada perempuan menempati urutan terakhir dari 5 kanker utama sebesar 9.374 kasus. Kanker paru menempati urutan kedua sebanyak 21,8% sebagai penyebab kematian akibat kanker pada laki-laki sedangkan pada perempuan, kanker paru menempati urutan keempat sebanyak 9,1% setelah kanker payudara dan kanker serviks (WHO, 2014).

2.3 Faktor Risiko

Risiko seseorang untuk menderita kanker paru dapat dievaluasi dengan melihat beberapa hal, yaitu penggunaan tembakau atau rokok, paparan agen toksik di lingkungan, faktor usia dan jenis kelamin, dan faktor genetik.

2.3.1 Merokok

Rokok mengandung lebih dari 60 karsinogen yang telah dideteksi dan 20 di antaranya diyakini sebagai penyebab kanker paru. Bahan yang dianggap sebagai penyebab kanker paru adalah hidrokarbon aromatik polisiklik seperti benzo(a)pyrene, nitrosamin spesifik pada rokok seperti 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridil)-1-butanone (NNK), dan amino aromatik seperti 4-(aminobiphenyl).

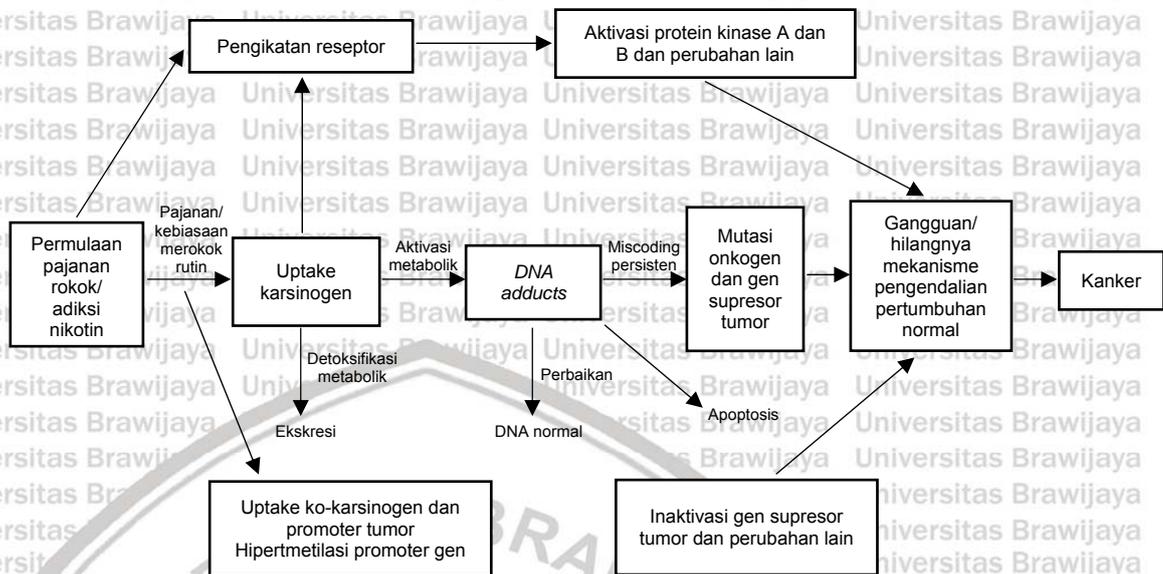
Meskipun rokok berhubungan dengan 90% kasus kanker paru, mayoritas perokok kronis tidak menderita kanker paru. Hal ini mungkin karena adanya variasi kerentanan genetik, seperti polimorfisme metabolisme karsinogen, perbaikan DNA, dan jalur homeostatik lain yang menentukan risiko kanker paru tiap individu (Dang *et al*, 2008).

Terdapat bahan partikel total dari asap rokok setelah nikotin dan air dihilangkan. Paparan tar merupakan risiko utama terhadap kanker paru. Kadar tar yang lebih rendah dan penggunaan *filter* adalah faktor yang menurunkan risiko kanker paru pada perokok. Laki-laki yang merokok dengan kadar tar rendah (<22 mg) mempunyai risiko 20% lebih rendah meninggal karena kanker paru dibandingkan perokok dengan kadar tar yang tinggi (Schottenfeld *et al*, 2004).

Asap rokok merupakan aerosol kompleks yang mengandung bahan gas dan partikel. Asap rokok dibagi menjadi komponen asap *mainstream* dan asap *sidestream*. Asap *mainstream* diproduksi oleh inhalasi udara melalui rokok dan merupakan sumber primer dari paparan asap pada perokok. Asap *sidestream* (*Environmental Tobacco Smoke/ETS*) diproduksi dari nyala api rokok di antara isapan-isapan dan merupakan sumber utama asap rokok di lingkungan. Asap *sidestream* mengandung berbagai toksin termasuk *mutagens* dan karsinogen, yang mana beberapa bahan kimia (nitrosamin, 4-aminobiphenyl,

benzo(a)pyrene) telah diukur kadarnya lebih tinggi daripada asap *mainstream*.

Faktor penentu kecanduan rokok adalah nikotin. (Tanoue *et al.*, 2005).



Gambar 2.1 Jalur penyebab kanker akibat karsinogen pada asap tembakau. (Samet *et al.*, 2014)

2.3.2 Polusi Udara

Polutan di udara perkotaan selain asap rokok diketahui sebagai agen penyebab meningkatnya kanker paru di negara industri. Produk dari pembakaran bahan bakar berasal dari fosil, terutama hidrokarbon polisiklik. Sumber lainnya adalah kendaraan bermotor dan mesin diesel, pembangkit listrik, dan emisi gas buang industri. Benzo(a)pyrene digunakan sebagai indeks pengganti dari paparan udara perkotaan yang diproduksi dari pembakaran bahan bakar fosil dan berhubungan dengan angka kematian akibat kanker paru. Di daerah pedesaan, risiko kanker paru bisa disebabkan karena polusi akibat pembakaran batubara di dalam rumah tanpa ventilasi. Selain itu ada dugaan bahwa uap dari minyak goreng dari bahan tertentu juga bersifat mutagenik (Schottenfeld *et al.*, 2004).

2.3.3 Lingkungan Kerja

Beberapa substansi di lingkungan kerja telah dibuktikan merupakan karsinogen pada paru, misalnya arsenik, asbestos, berilium, kadmium, eter klorometil, kromium, nikel, radon, silika, dan vinil klorida (Tanoue *et al.*, 2005).

Asbestos merupakan bahan penyebab kanker paru dari lingkungan kerja yang paling umum. Pada pleura, asbestos bisa menyebabkan efusi pleura, *pleurisy*, *pleural plaque*, dan mesothelioma. Pada parenkim paru, asbestos bisa menyebabkan *interstitial lung disease*. Fibrosis paru yang disebabkan oleh asbestos diduga menjadi faktor risiko tinggi terjadinya kanker paru. Asbestos dengan jenis serat *amphibole* diduga lebih karsinogenik daripada jenis serat *chrysotile* (Tanoue *et al.*, 2005).

Radon (radon 222) adalah produk sisa dari radium 226 (produk sisa dari uranium 238). Uranium dan radium terdapat di tanah dan batu di mana saja dalam konsentrasi yang berbeda-beda. Inhalasi radon ke dalam paru dapat merusak sel dan bahan genetik. Beberapa tempat seperti pertambangan bawah tanah dengan ventilasi udara yang kurang merupakan sumber radon yang tinggi. Risiko terjadinya kanker paru berhubungan dengan paparan kumulatif radon dan mencapai maksimal kurang lebih satu dekade setelah paparan dan menurun seiring waktu (Tanoue *et al.*, 2005).

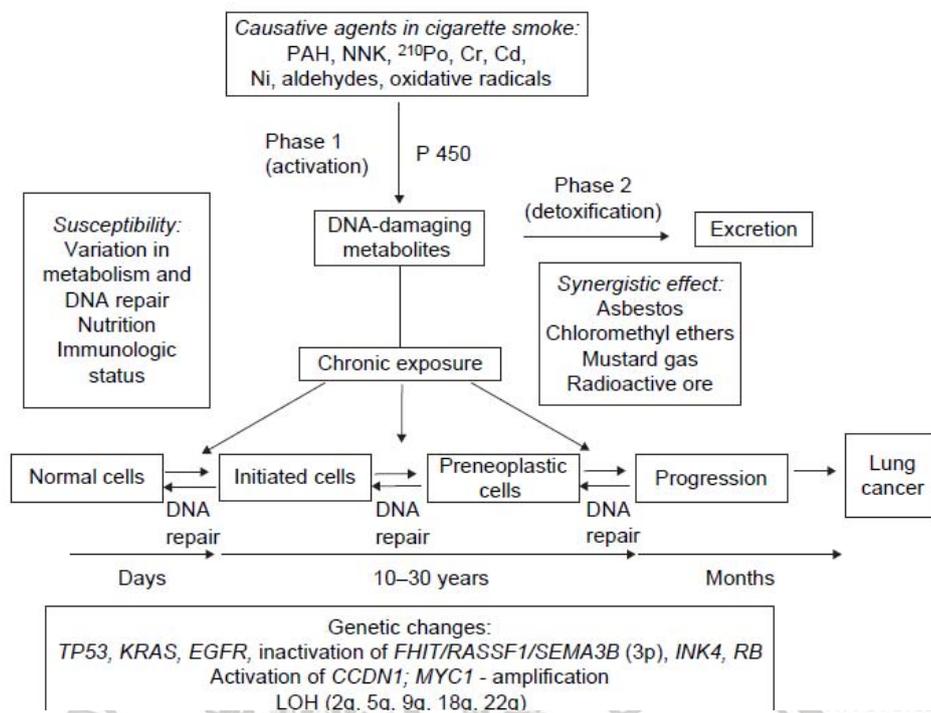
2.3.4 Faktor Genetik

Adanya fakta bahwa hanya sebagian kecil perokok yang menderita kanker paru, menunjukkan bahwa kanker paru dipengaruhi oleh predisposisi genetik. Risiko tampak lebih jelas pada individu yang memiliki anggota keluarga bukan perokok yang menderita kanker paru pada usia muda, dan di dalam keluarga yang beberapa anggota keluarganya menderita kanker paru (Dang *et al.*, 2008).

Beberapa penelitian mengamati hubungan antara polimorfisme yang mempengaruhi ekspresi dan/atau fungsi atau metabolisme regulasi enzim dari karsinogen rokok, perbaikan DNA, atau inflamasi dan risiko kanker paru. Sebagai contoh, polimorfisme yang melibatkan CYP1A1, GSTM1, dan GSTT1 menunjukkan berhubungan dengan peningkatan risiko kanker paru. Dalam beberapa penelitian, pengaruh dari polimorfisme tampak lebih nyata pada wanita bukan perokok atau perokok pasif lama. Beberapa penelitian lain menyatakan bahwa polimorfisme yang mempengaruhi ekspresi/fungsi dari protein yang terlibat mengatur struktur kromatin juga mempengaruhi risiko kanker paru (Dang *et al*, 2008).

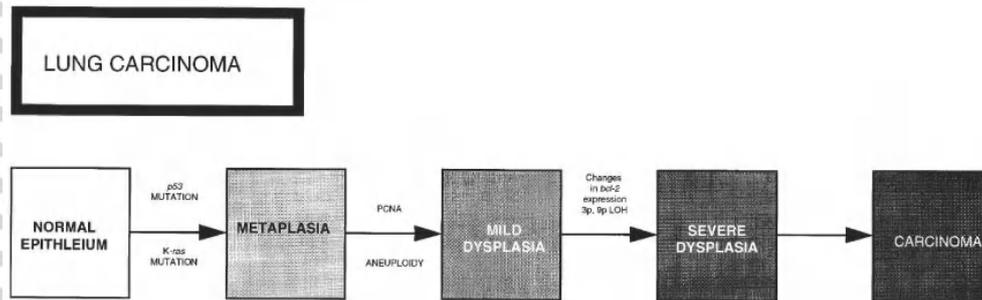
2.4 Patogenesis Kanker Paru

Pada gambar 2.2 dapat dilihat bahwa di dalam asap rokok diidentifikasi kandungan metal yang merupakan inisiator efektif dari proses karsinogenesis, dan dapat juga berpotensi sebagai promotor selama karsinogenesis. Selain itu, juga berkontribusi pada induksi kanker paru melalui beberapa mekanisme, seperti induksi kerusakan DNA dan memicu mutagenesis (Brambilla & Lantuejoul, 2008).



Gambar 2.2 Karsinogenesis akibat asap rokok pada kanker paru (Brambilla & Lantuejoul, 2008)

Perkembangan kanker paru melalui beberapa stadium histologi dengan perubahan awal berupa metaplasia skuamus, dilanjutkan terjadi displasia, karsinoma in situ, mikroinvasif, dan kanker invasif. Pada beberapa analisis lesi pre-neoplastik paru dan neoplasma paru didapatkan perubahan ekspresi imunohistokimia p53 (10-30% kasus metaplasia dan lesi displasia ringan hingga sedang). Frekuensi perubahan p53 ini meningkat hingga 60% pada displasia berat hingga 80% pada karsinoma. Hiperproliferasi didapatkan pada awal displasi dan diikuti oleh DNA aneuploidi dan p53 imunoreaktif. LOH kromosom 3p dan 9p didapatkan pada stadium displasia berat (Fishman *et al*, 2008) (Gambar 2.3).



Gambar 2.3 Model karsinogenesis *multistage* kanker paru (Fishman *et al*, 2008)

Faktor lingkungan, seperti asap rokok dan kerentanan genetik mempengaruhi karsinogenesis. Kerusakan jaringan pada awalnya terjadi dalam bentuk perubahan genetik dan epigenetik serta perubahan transkriptom global (jalur inflamasi dan apoptosis). Perubahan ini dalam jangka waktu lama akan mengarah pada aktivasi jalur aberan dan fungsi seluler (disregulasi proliferasi dan apoptosis) sehingga terjadi perubahan premaligna. Kanker paru terkait dan tidak terkait merokok memiliki profil molekular yang berbeda. Kanker paru pada perokok sering berkembang pada jalan napas sentral (biasanya karsinoma sel skuamus dan karsinoma sel kecil), sedangkan kanker paru pada bukan perokok sering berupa adenokarsinoma dan berkembang di jalan napas perifer (Fishman *et al*, 2008).

2.5 Manifestasi Klinis Kanker Paru

Kanker paru memberikan gambaran tanda, gejala, dan sindrom yang bervariasi. Kanker paru pada tahap awal jarang menimbulkan gejala. Sebagai akibatnya, sebagian besar pasien datang dalam kondisi stadium lanjut dengan metastasis. Gejala awal biasanya tidak spesifik. Pada penelitian 600 orang, 27% tampak gejala akibat tumor primer. Sebagian besar pasien memiliki gejala akibat metastasis (32%) atau gejala nonspesifik seperti anoreksia, kelelahan, dan penurunan berat badan. *Outcome* pasien lebih baik pada pasien yang datang

asimtomatik dibandingkan yang datang dengan gejala akibat metastasis tumornya. Gejala yang muncul pada KPKBSK bisa dilihat pada Tabel 2.1 (Blum, 2005; Wozniak *et al*, 2005).

Tabel 2.1 Gejala pada Diagnosis KPKBSK

Gejala	Muncul Saat Diagnosis (%)
Batuk	45-75
Sesak napas	40-60
Penurunan berat badan	20-70
Nyeri dada	30-45
Batuk darah	25-35
Nyeri tulang	6-25
Kelelahan	0-20
Disfagia	0-2
Wheezing dan stridor	0-2
Tidak ada gejala	2-5

Wozniak *et al*, 2005

2.5.1 Manifestasi Lokal

Kurang lebih 40% pasien pada populasi yang diskriminasi dan 98% pasien pada populasi yang dirawat di rumah sakit menunjukkan gejala. Meskipun umumnya perokok disertai batuk, penderita kanker paru biasanya datang dengan keluhan perubahan pola batuknya, seperti peningkatan frekuensi batuk atau batuk yang tidak mereda dengan terapi biasa (Strauss *et al*, 2004).

Nyeri dada bisa muncul pada 25%-50% pasien yang dicurigai menderita kanker paru. Nyeri biasanya bersifat tumpul, persisten, tetap pada lokasi yang sama, dan tidak mereda dengan terapi biasa. Nyeri dada biasanya berhubungan dengan pleura tapi bisa juga berhubungan dengan penjalaran ke mediastinum atau dinding dada (Silvestri *et al*, 2005).

Sesak napas pada pasien kanker paru dihubungkan dengan emboli paru, sindrom vena kava superior, penyakit jalan napas reaktif, obstruksi tumor

endobronkial, pneumonia obstruktif sebelumnya, batuk darah, perdarahan, efusi pleura maligna, dan penekanan ekstralumen oleh tumor (Silvestri *et al*, 2005).

Wheezing lokal mungkin muncul pada tumor yang berada di jalan napas besar, terutama di bronkus utama. *Wheezing* ini harus dibedakan dengan *wheezing* menyeluruh pada bronkospasme. Pasien sering bisa menjelaskan dari mana *wheezing*-nya berasal (Wozniak *et al*, 2005).

Pasien yang mengalami batuk darah biasanya hanya *bloody streak*, jarang didapatkan batuk darah yang masif. Sebaiknya dilakukan pemeriksaan kecurigaan kanker paru pada penderita usia >40 tahun dengan riwayat merokok dengan gejala batuk darah. Penatalaksanaan batuk darah tergantung derajat keparahannya. *Bloody streak* tidak membutuhkan terapi spesifik. Batuk darah yang lebih berat membutuhkan obat antitusif dan pasien diarahkan untuk tidur miring ke sisi yang sakit. Radioterapi dada bisa diberikan pada pasien dengan batuk darah derajat sedang. Terapi lainnya antara lain *endobronchial brachytherapy*, torakotomi dengan reseksi pada area yang terkena, atau embolisasi selektif pada arteri bronkial (Wozniak *et al*, 2005).

Suara serak pada penderita kanker paru hampir selalu disebabkan oleh gangguan pada saraf laringeal rekuren kiri yang menyebabkan paralisis korda vokalis kiri. Karena saraf laringeal rekuren kiri melewati bawah arcus aorta, maka cenderung rentan terhadap tumor primer atau limfadenopati di dalam jendela aorta-paru. Adanya gejala suara serak ini biasanya menandakan kanker paru yang tidak resektabel (Wozniak *et al*, 2005).

Saraf frenikus kanan maupun kiri bisa terluka karena invasi dari tumor paru primer atau adenopati besar. Saraf frenikus kiri lebih sering terkena dibandingkan kanan, mungkin karena lebih dekat dengan kelenjar limfe dari jendela aorta-paru. Kerusakan saraf frenikus kiri menyebabkan paralisis

hemidiafragma kiri, dengan akibat hilangnya volume paru di hemitorak kiri (Blum, 2005).

Disfagia dapat disebabkan oleh obstruksi esofagus oleh adenopati mediastinum yang besar. Penyebab lainnya yaitu kerusakan saraf laringeal rekuren yang bisa menyebabkan disfungsi mekanisme menelan di faring. Terapi terhadap adenopati mediastinum dengan radioterapi (dengan atau tanpa disertai kemoterapi) mungkin bisa memperbaiki disfagia (Ferguson, 2000).

Stridor oleh karena obstruksi di lumen trakea bisa disebabkan oleh invasi tumor atau paralisis korda vokalis bilateral (jarang terjadi). Perlu dilakukan penatalaksanaan segera karena bisa mengancam nyawa. Bisa dilakukan radioterapi atau brakiterapi dengan atau tanpa kemoterapi. Untuk lesi yang terletak tinggi di dalam trakea, atau stridor karena paralisis korda vokalis, bisa dilakukan trakeostomi kemudian dipasang kanul (Wozniak *et al.*, 2005).

Sindrom vena kava superior adalah komplikasi yang sering akibat kanker paru yang disebabkan oleh obstruksi vena kava superior oleh adenopati paratrakeal atau ekstensi sentral dari tumor primer di lobus kanan atas paru.

Sindrom ini meliputi pembengkakan wajah, kemerahan, batuk, dan distensi vena leher dan dada. Luas dan keparahan gejala dipengaruhi oleh kecepatan progresivitas obstruksi serta kecepatan dan luas pembentukan sirkulasi kolateral.

Obstruksi yang berkembang cepat dapat menimbulkan gejala sistem saraf pusat seperti koma dan kematian. Radioterapi tetap sebagai terapi pilihan sindrom vena kava superior pada KPKBSK, yang bisa diikuti dengan kemoterapi.

Akhir-akhir ini juga telah dicoba terapi dengan *percutaneous stenting* pada vena kava superior (Wozniak *et al.*, 2005).

Jika pleura terkena, akan timbul nyeri pleuritik dengan atau tanpa efusi pleura. Tumor yang berada di sulkus superior bisa menyebabkan sindrom *Pancoast* akibat dari invasi ke pleksus brakhialis bawah (akar saraf T1 dan C8),

ganglion stellate, dinding dada, dan *vertebral bodies*. Invasi atau *encasement* dari struktur di dalam mediastinum bisa menyebabkan sindrom vena kava superior, palsy dari saraf rekuren atau frenikus, disfagia esofageal, fistula trakeoesofageal, atau efusi perikard. Ringkasan gejala kanker paru bisa dilihat pada Tabel 2.2 (Schrumpp *et al.*, 2008).

Tabel 2.2 Tanda dan Gejala pada Kanker Paru

Gejala akibat tumor primer di sentral atau endobronkial	<ul style="list-style-type: none"> • Batuk • Batuk darah • Wheezing dan stridor • Sesak napas akibat obstruksi • Pneumonitis obstruksi (demam, batuk produktif)
Gejala akibat tumor primer di perifer	<ul style="list-style-type: none"> • Nyeri dari pleura atau dinding dada • Batuk • Sesak napas tipe restriktif • Sindrom abses paru berasal dari kavitas tumor
Gejala berhubungan dengan tumor yang menyebar dalam torak ke kelenjar limfe regional melalui persinggungan atau metastasis	<ul style="list-style-type: none"> • Obstruksi trakeal • Penekanan esofagus dengan disfagia • Paralisis nervus laringeal rekuren dengan suara parau • Paralisis nervus frenikus dengan diafragma letak tinggi dan sesak napas • Paralisis saraf simpatis dengan sindrom Horner • Palsy dari saraf C8 dan T1 dengan nyeri ulnar dan sindrom Pancoast • Sindrom vena kava superior karena obstruksi vaskular • Penyebaran ke perikard dan jantung, menyebabkan tamponade, aritmia, atau gagal jantung • Obstruksi limfatik dengan efusi pleura
Penyebaran limfatik melalui paru dengan hipoksemia dan sesak napas	

Schrumpp *et al.*, 2008

2.5.2 Manifestasi dari Metastasis Ekstratorakal

Kanker paru adalah penyebab tersering metastasis otak. Manifestasi klinis metastasis otak bervariasi dan tergantung dari lokasi lesi dan banyaknya edema dan/atau perdarahan. Gejala antara lain sakit kepala, mual, muntah, kelemahan fokal, kejang, bingung, ataksia, atau gangguan penglihatan. MRI adalah pemeriksaan standar emas untuk metastasis otak. Terapi awal untuk

metastasis otak adalah kortikosteroid baik oral maupun intravena tergantung pada kondisi penderita. Penderita yang kejang harus mendapatkan obat antikejang. Pemberian obat antikejang untuk profilaksis tidak dianjurkan. Penatalaksanaan lanjutan tergantung dari ukuran, jumlah, lokasi dari lesi dan kondisi umum penderita (Blum, 2005).

Kanker paru bisa bermetastasis ke tulang apa saja, yang tersering adalah skeleton aksial dan tulang panjang proksimal. Nyeri tulang dikeluhkan oleh 25% penderita kanker paru. Rontgen penting dilakukan pada penderita metastasis tulang penyangga untuk mencegah fraktur patologis. Sebagian besar penderita metastasis tulang diberikan radioterapi. Pada penderita dengan metastasis pada tulang penyangga bisa dipertimbangkan tindakan bedah. Nyeri akibat metastasis tulang respon terhadap NSAIDS dan bisa ditambah dengan analgesik narkotik. Yang terbaru, bifosfonat dan asam zoledronik berguna pada kanker paru yang bermetastasis ke tulang (Wozniak *et al*, 2005).

Metastasis ke liver sering terjadi pada kanker paru. Metastasis liver memberikan gejala seperti kelelahan, penurunan berat badan, nyeri epigastrium, mual/muntah, dan nyeri perut bagian atas. Tes fungsi liver biasanya normal. Adanya metastasis ke liver menunjukkan prognosis yang buruk. Sementara metastasis ke kelenjar adrenal dan kelenjar limfe intraabdomen biasanya terlihat pada CT scan biasanya asimtomatik (Blum, 2005).

2.5.3 Sindrom Paraneoplastik

Kurang lebih hanya 2% penderita kanker paru yang mengalami sindrom paraneoplastik, 10-20% di antaranya adalah pada penderita KPKBSK, sebagian besar terjadi pada KPKSK. Kanker paru dengan ukuran kecil pun bisa mensekresi produk-produk yang memicu respon imunologi yang menyebabkan

efek bervariasi pada berbagai organ. Berbagai manifestasi sindrom paraneoplastik bisa dilihat pada Tabel 2.3 (Blum, 2005).

Tabel 2.3 Sindrom Paraneoplastik pada Kanker Paru

Endocrinologic	Mucocutaneous
Hypercalcemia (PTHrP)	Hyperkeratosis
Hyponatremia (SIADH)	Dermatomyositis
Cushing syndrome (ACTH)	Acanthosis nigricans
Gynecomastia (β -hCG)	Hyperpigmentation
Galactorrhea (prolactin)	Erythema gyratum repens
Hypoglycemia (insulin-like substance)	Hypertrichosis lanuginosa acquisita
Acromegaly (growth hormone)	
Calcitonin	Hematologic/vascular
Thyroid stimulating hormone	Anemia
	Autoimmune hemolytic anemia
Neurologic	Leukocytosis
Lambert-Eaton syndrome	Eosinophilia
Myasthenic syndrome	Monocytosis
Peripheral neuropathy	Thrombocytosis
Cerebellar degeneration	Idiopathic thrombocitopenic purpura
Limbic encephalitis	Trousseau syndrome
Encephalomyelitis	Nonbacterial thrombotic endocarditis
Stiff-man syndrome	Vasculitis
Opsoclonus/myoclonus syndrome	
Retinopathy	Miscellaneous
	Cachexia
Musculoskeletal	Hyperuricemia/hypouricemia
Clubbing	Fever
Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy	Hypertension (renin)
Dermatomyositis	Membranous nephropathy
Polymyositis	
Myopathy	

Wozniak *et al*, 2005

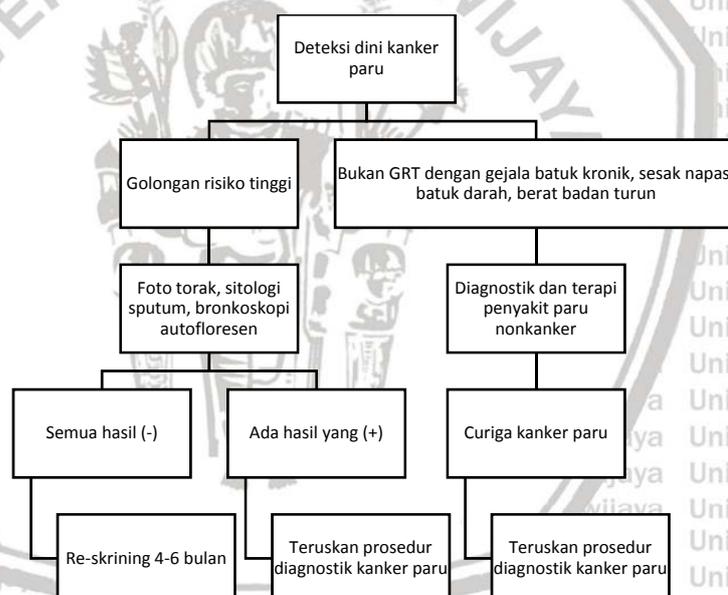
2.6 Diagnosis Kanker Paru

Setelah foto torak dan manifestasi klinis mencurigai kemungkinan kanker paru, harus dilanjutkan tindakan berikutnya untuk menegakkan diagnosis pasti.

Pilihan pendekatan yang dipilih tergantung pada karakteristik dari lesi (yaitu ukuran dan lokasi), gejala yang timbul, dan adanya penyakit ekstratorakal.

Pemeriksaan penunjang harus bisa menegakkan diagnosis sekaligus mengetahui luas atau stadium kanker. Hal ini diperlukan untuk menentukan terapi dan prognosis dari penderita (Reed *et al*, 2005).

Biasanya keluhan yang ringan terjadi pada stadium II dan III. Sasaran untuk deteksi dini terutama ditujukan pada yaitu laki-laki usia lebih dari 40 tahun yang merokok dan paparan industri tertentu, disertai dengan satu atau lebih gejala batuk darah, batuk kronis, sesak napas, nyeri dada, dan berat badan menurun. Golongan lain yang perlu diwaspadai adalah perempuan perokok pasif dengan salah satu gejala di atas dan seseorang yang dengan gejala batuk darah, batuk kronik, sakit dada, penurunan berat badan tanpa penyakit yang jelas. Riwayat tentang anggota keluarga dekat yang menderita kanker paru juga perlu menjadi faktor pertimbangan. Alur deteksi kanker paru bisa dilihat pada Gambar 2.4 (Syahrudin dkk, 2016).



Gambar 2.4 Alur deteksi dini pada kecurigaan kanker paru (Syahrudin dkk, 2016)

2.6.1 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik harus dilakukan secara teliti dan menyeluruh. Tumor paru berukuran kecil yang terletak di perifer bisa memberikan gambaran normal pada pemeriksaan. Tumor paru berukuran besar yang menyebabkan atelektasis karena penekanan bronkus, efusi pleura, atau penekanan vena kava superior,

akan memberikan hasil yang lebih informatif. Pemeriksaan ini juga bisa menentukan stadium kanker paru seperti pembesaran kelenjar limfe atau tumor di luar paru. Metastasis ke organ lain dapat dideteksi misalnya dengan perabaan hepar, pemeriksaan funduskopi untuk mendeteksi peninggian tekanan intraorbital, dan terjadinya fraktur sebagai akibat metastasis ke tulang (Syahrudin dkk, 2016).

2.6.2 Pemeriksaan Radiologis

Pemeriksaan radiologis merupakan salah satu pemeriksaan penunjang yang harus dilakukan untuk menentukan lokasi tumor primer dan metastasis, serta menentukan stadium penyakit berdasarkan sistem TNM. Pemeriksaan radiologis meliputi foto torak PA/lateral, bila mungkin CT scan torak, USG abdomen, CT scan otak, positron emission tomography (PET), dan MRI untuk menentukan letak kelainan, ukuran tumor, dan metastasis (Syahrudin dkk, 2016).

2.6.2.1 Foto Torak

Pada pemeriksaan foto torak PA/lateral, kelainan dapat dilihat bila massa tumor berukuran >1 cm. Tanda yang mendukung keganasan adalah tepi yang ireguler, disertai indentasi pleura, tumor satelit, dan lain-lain. Pada foto torak juga dapat ditemukan invasi ke dinding dada, efusi pleura, efusi perikard, dan metastasis intrapulmonal. Keterlibatan KGB mediastinum untuk menentukan N (nodul) agak sulit ditentukan dari foto torak (Syahrudin dkk, 2016).

Penelitian berdasarkan gambaran foto torak menunjukkan perbaikan survival tapi bukan penurunan kematian pada kanker paru. Sebagai alternatif dari program skrining kanker paru menggunakan kombinasi foto torak dengan CT scan torak, penggunaan sistem foto torak dengan kemampuan yang ditingkatkan

bisa memberikan keuntungan. Sistem *computer aided detection* (CAD) pada foto torak untuk mendeteksi tumor paru mempunyaipotensi untuk meningkatkan sensitivitas foto torak standar untuk mendeteksi kanker paru tahap awal (Mazzone et al, 2013).

2.6.2.2 Computed Tomography (CT) Scan

CT scan mempunyai sensitivitas sebesar 60% dan spesifisitas kurang lebih 80% untuk deteksi kanker paru. Akurasi diagnosis dari CT scan bisa ditingkatkan dengan teknik *super high resolution scanning* yang mempunyai sensitivitas 85% dan spesifisitas 100% untuk deteksi keganasan intralumen dan lesi obstruktif di jalan napas. CT scan dapat mendeteksi tumor dengan ukuran kurang dari 1 cm, atelektasis, efusi pleura minimal, maupun invasi ke mediastinum atau dinding dada. Pembesaran KGB mediastinum (N1 sampai dengan N3) yang sangat berperan untuk menentukan stadium kanker juga dapat dideteksi dengan baik dengan CT scan. Demikian juga dengan kemampuan mendeteksi adanya metastasis intrapulmonal (Dang et al., 2008).

Colice et al melaporkan bahwa CT scan cukup akurat memprediksi kelainan jalan napas menggunakan *collimation* 10 mm (sensitifitas 63-85%, spesifisitas 61-77%), tapi tidak akurat dalam menentukan jenis kelainan mukosa karena tidak bisa membedakan antara kelainan mukosa lokal, tumor endobronkial, atau pendesakan eksternal. Mayr et al melaporkan perbaikan akurasi menggunakan *collimation* 5 mm. Penelitiannya terhadap 142 pasien dengan suspek tumor endobronkial menunjukkan sensitivitas 91-94% dan spesifisitas 99%. Mereka menyarankan pemeriksaan CT scan sebelum bronkoskopi pada pasien dengan suspek karsinoma pada foto torak sebagai panduan bagi operator bronkoskopi (Naidich et al, 2007).

Namun, meskipun ada keuntungan dari CT scan, FOB dibutuhkan untuk mendeteksi kelainan berukuran kecil di mukosa dan menegakkan diagnosis dari bahan jaringan. Untuk itu FOB tetap menjadi pilihan untuk pemeriksaan bronkus utama dan segmental. Peranan CT scan dalam pemeriksaan kasus hemoptisis juga meningkatkan nilai diagnostik bronkoskopi. Laroche *et al* dalam penelitiannya menemukan bahwa CT scan yang dilakukan sebelum bronkoskopi memiliki keuntungan yaitu operator memiliki informasi tambahan dari CT scan mengenai lokasi dan karakteristik dari tumor, sehingga memungkinkan mentarget lesinya dengan lebih baik (Laroche *et al*, 2000).

2.6.2.3 Magnetic Resonance Imaging (MRI)

MRI torak tidak bermanfaat untuk diagnosis atau menentukan stadium kanker paru. Namun MRI bermanfaat untuk evaluasi tumor yang menginvasi tulang belakang, pembuluh darah besar, atau pleksus brakhialis. Meskipun tidak efektif secara biaya untuk evaluasi penderita KPKBSK stadium awal yang asimtomatik, MRI otak *gadolinium-enhanced* lebih baik daripada CT scan untuk deteksi metastasis ke intrakranial yang tersembunyi, dan sebaiknya dilakukan pada penderita yang curiga stadium III atau IV (Dang *et al*, 2008).

2.6.2.4 Positron Emission Tomography (PET) Scan

PET adalah teknik pencitraan metabolik yang lebih berdasarkan fungsi suatu jaringan daripada anatominya, gambaran dibuat oleh aktivitas biologis dari sel-sel neoplasma. Sel-sel kanker paru menggambarkan ambilan glukosa yang meningkat dan proses glikolisis yang lebih tinggi dibandingkan dengan sel-sel normal. Radioisotop yang analog dengan glukosa yaitu *fluoro-2-deoxy-D-glucose* (FDG) mengalami ambilan seluler yang sama dengan glukosa, tapi setelah fosforilasi, tidak dimetabolisme lebih jauh dan terperangkap di dalam sel-

sel. Akumulasi isotop tersebut bisa diidentifikasi oleh PET. Kriteria spesifik untuk hasil abnormal adalah nilai ambilan standar lebih dari 2,5 (Silvestri *et al.*, 2010).

2.6.2.5 USG Abdomen

Pemeriksaan USG abdomen dilakukan untuk melihat ada tidaknya metastasis di organ-organ intraabdomen seperti hepar, kelenjar adrenal, dan organ-organ lainnya (Dang *et al.*, 2008).

2.6.3 Sputum Sitologi

Sputum sitologi merupakan tindakan diagnostik yang paling mudah dan murah untuk menegakkan diagnosis kanker paru. Cara ini sangat bermanfaat jika lesi terletak di sentral atau penderita batuk darah. Kekurangan pemeriksaan ini adalah jika tumor terletak di perifer, penderita batuk kering, dan teknik pengambilan dan pengambilan sputum yang tidak memenuhi syarat. Hasil diagnostik dari sputum sitologi meningkat dari 52% menjadi 87% ketika sampel adalah sputum induksi dan jika memakai 3 sampel (Reed *et al.*, 2005).

2.6.4 Fiber Optic Bronchoscopy (FOB)

Fiber optic bronchoscopy (FOB) digunakan untuk mendiagnosis, menentukan stadium, dan pada beberapa kasus untuk mengobati kanker paru.

Teknik diagnostiknya meliputi biopsi dengan forceps endobronkial, *endobronchial brushing*, *bronchial washing*, *bronchoalveolar lavage* (BAL), dan *transbronchial*

needle aspiration (TBNA). FOB merupakan prosedur pilihan untuk penderita kanker paru yang terletak sentral. Bisa ditemukan massa intralumen atau pendesakan lumen oleh massa ekstralumen. Penggunaan *endobronchial ultrasound* (EBUS) memiliki kelebihan dibandingkan FOB konvensional karena bisa menunjukkan secara tepat lokasi tumor yang menempel di dinding luar

bronkhus sehingga mempermudah tindakan TBNA (Reed *et al*, 2005; Syahrudin dkk, 2016).

Penemuan bronkoskopifleksibel atau *fiber optic bronchoscopy* (FOB) oleh Shigetol kedapad tahun 1970 merevolusi praktek kedokteran parudiagnostik dan terapeutik. Bronkoskopifleksibel telah menggantikan bronkoskop kaku

sebagai instrumen pilihan untuk prosedur diagnostik dan terapeutik paling sering pada orang dewasa. Intervensi endobronkial tidak dapat berlangsung tanpa bronkoskopi.

Meskipun sebagian besar ahli bedah torak dan pulmonologis nyamandengan bronkoskopifleksibel, hal ini tidak terjadi pada bronkoskopikaku (Pyng *etal*, 2004; Michael *etal*, 2008).

FOB berupa tabung tipis panjang dengan diameter 5-6 mm, merupakan saluran untuk tempat penyisipan peralatan tambahan yang digunakan untuk mendapatkan sampel dahak ataupun jaringan. Biasanya 55 cm dari total panjang tabung FOB mengandung serat optik yang memancarkan cahaya. Ujung distal FOB memiliki sumber cahaya yang dapat memperbesar 120° dari 100° lapangan pandang yang diproyeksikan ke layar video atau kamera. Tabungnyasangat fleksibel sehingga memungkinkan operator untuk melihat sudut 160° - 180° ke atas dan 100° - 130° ke bawah. Hal ini memungkinkan untuk melihat kesegmen yang lebih kecil dan segmen sub cabang bronkus ke atas dan kebawah dari bronkus utamadan juga kedepan belakang (anteriordan superior). Sering didapatkan variasi dalam desain, tapi semua FOB memiliki hal-hal tertentu yang sama. Terdapat 3 bagian utama yaitu *handle* (pegangan), *insertion tube*, dan *flexible tip* (bagian fleksibel) (Rasmin, 2001; Katherine, 2012).

Bronkoskopi fleksibel menjadi prosedur yang direkomendasikan untuk semua pasien yang dicurigai menderita kanker paru, memiliki sensitivitas 88%

untuk lesi di *central airway* dan 78% untuk yang di perifer. Bronkoskopi fleksibel juga membantu rencana pembedahan yang tepat melalui evaluasi mukosa, tempat, dan penyebaran tumor, pergerakan pita suara, dan lumen saluran napas (Andolfi *et al*, 2016).

Meskipun demikian, *early cancer* dan lesi prekanker, misalnya *angiogenic squamous dysplasia* (ASD) atau *squamous cell carcinoma* (SCC) *in situ* (CIS) bisa tidak terdeteksi ketika diperiksa dengan bronkoskopi konvensional *white light* (WLB) saja. Dua penelitian menyebutkan hanya 29% CIS dan 69% tumor mikroinvasif yang terdeteksi oleh ahli bronkoskopi menggunakan WLB saja (Wahidi *et al*, 2007; Ikeda *et al*, 2007).

Mempertimbangkan bahwa deteksi dini yang diikuti dengan pengobatan cepat bisa memperbaiki outcome pasien kanker paru, maka dikembangkan teknik bronkoskopi yang inovatif untuk mendeteksi keganasan pra-invasif, seperti *autofluorescence bronchoscopy* (AFB), *narrow band imaging* (NBI), dan *high magnification bronchovideoscopy* (HMB). Namun sayangnya, mayoritas lesi yang ditemukan oleh CT scan berada di luar jangkauan pemeriksaan bronkoskopi yaitu terletak di sepertiga luar dari *bronchial tree*. Oleh karena itu, teknologi baru berbasis *probe* telah dikenalkan: *radial endobronchial ultrasound* (R-EBUS), *optical coherence tomography* (OCT), *confocal laser endomicroscopy* (CLE), and *laser Raman spectroscopy* (LRS) (Bose *et al*, 2013, Andolfi *et al*, 2016).

Autofluorescence Bronchoscopy (AFB)

AFB memanfaatkan fluoresen yang terekam di dalam jaringan bronkus normal, displasia, dan *carcinoma in situ*. Jaringan normal mengandung *fluorophores* endogen, seperti triptofan, kolagen, elastin, dan porfirin, yang mengabsorpsi dan mengeluarkan fluoresen hijau ketika diterangi oleh sinar violet atau biru. Sementara jaringan yang abnormal, mengandung konsentrasi

fluorophores yang berbeda, memancarkan sinar merah, ungu, atau magenta.

Penggunaan AFB + *white light bronchoscopy* (WLB) dapat meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas dalam mendeteksi lesi prekanker, dibandingkan penggunaan WLB saja. AFB mempunyai *false positives* (seperti inflamasi, infeksi, atau trauma) karena aliran darah dan metabolisme yang tinggi yang akan meningkatkan absorpsi sinar, yang mengurangi autofluoresen hijau dalam jaringan (Hung *et al*, 2001; Sun *et al*, 2011).

Narrow Band Imaging (NBI)

NBI adalah teknologi endoskopi *image-enhanced*, bisa meningkatkan visualisasi dari susunan mikrovaskular endobronkial ketika jaringan diradiasi oleh 2 cahaya dengan *waveband* sempit: *blue narrow band* (3904 nm) yang diabsorpsi oleh kapiler permukaan lapisan mukosa, dan *green narrow band* (30-550 nm) yang diabsorpsi oleh hemoglobin di dalam pembuluh darah submukosa yang lebih dalam. NBI bisa membedakan ASD, CIS, tumor mikroinvasi, dan *squamous cell carcinoma* invasif, dan memfasilitasi perbedaan antara adenokarsinoma dan *squamous*. NBI selain bisa mendeteksi lesi prekanker dan lesi neoplastik invasif, juga bisa menilai ekstensi tumor dan memandu strategi pembedahan pada lesi di saluran napas sentral (Shibuya *et al*, 2010).

High Magnification Bronchovideoscopy (HMB)

HMB adalah sistem WLB *direct-view* yang bisa memeriksa jaringan pembuluh darah dari mukosa bronkus dengan 55 hingga 110 kali pembesaran yang terhubung dengan monitor video 14 inci. Alat ini memiliki diameter *outer* 6 mm dan *observation depth* 1-3 mm. HMB bisa mendeteksi displasia lebih akurat daripada bronkoskopi fluoresen saja, dengan sensitivitas 71,4% dan spesifisitas 90,9%. Meningkatnya pertumbuhan pembuluh darah dan jaringan pembuluh

darah tortuous yang kompleks diasumsikan adanya kecurigaan displasia bronkus, dan rasio area vaskular lebih tinggi signifikan pada lesi premaligna dibandingkan bronkhitis (Shibuya *et al*, 2002).

Mempertimbangkan peran fundamental dari angiogenesis pada kanker paru dan hubungan erat antara perokok dengan kanker paru, Yamada *et al* menggunakan HMB untuk mengevaluasi pengaruh merokok pada *subepithelial microvessels* pada jalan napas besar. Hasilnya adalah densitas pembuluh darah berkurang pada perokok dibandingkan nonperokok, sehingga disimpulkan bahwa merokok tidak hanya mempengaruhi parenkim paru tapi juga angiogenesis sistemik (Yamada *et al*, 2008).

Optical Coherence Tomography (OCT)

OCT adalah teknik *optical imaging* noninvasif yang berbasis gelombang cahaya. Tsuboi *et al* mempublikasikan laporan pertama penggunaan OCT endobronkial untuk kanker paru, di mana temuan OCT menunjukkan struktur berlapis pada bronkus normal, dan area yang berhamburan (*backscattering*) yang kehilangan struktur berlapis dan jaringan-jaringan kelenjar pada tumor paru (Tsuboi *et al*, 2005).

OCT adalah metode pencitraan yang noninvasif, layak, aman, dan mampu memberikan gambaran mikroanatomi dari *central airway*, yang bisa melihat lesi preneoplastik bronkus dan perubahan dinding saluran napas pada pasien dengan COPD (Andolfi *et al*, 2016).

Confocal Laser Endomicroscopy (CLE)

CLE memberikan informasi tentang karakteristik autofluoresen dari fiber elastik yang ada di percabangan trakeobronkial. Gambaran CLE menunjukkan perbedaan di antara berbagai subtype kanker paru berdasarkan komponen

stroma dan parekimal, memungkinkan mengidentifikasi kanker paru pada sampel ex-vivo. Penggunaan CLE dengan kontras seperti fluorescein dan acriflavine bisa memprediksi perubahan neoplastik dengan sensitivitas 96%, spesifisitas 87,1% dan akurasi 91% (Andolfi *et al*, 2016).

Endobronchial Ultrasound (EBUS)

EBUS mengombinasikan sistem bronkoskopi dan ultrasound untuk memeriksa struktur anatomi mediastinum dan parabronkial, dengan tujuan untuk mengurangi kesalahan biopsi selama sampling transbronkial. Alat ini digunakan untuk penderajatan kanker paru, evaluasi tumor endobronkial, tumor paru perifer, dan tumor mediastinum (Andolfi *et al*, 2016).

Dua tipe EBUS yang saat ini digunakan untuk kepentingan klinis yaitu radial-probe EBUS (RP-EBUS) dan convex-probe EBUS (CP-EBUS). RP-EBUS digunakan untuk mengevaluasi struktur dinding trakeobronkial, juga untuk memandu TBNA, dan mendeteksi tumor paru perifer dengan kombinasi bronkoskopi navigasi. Sensitivitas, spesifisitas, dan akurasi RP-EBUS dalam memeriksa keterlibatan dinding trakeobronkial adalah 88,9%, 100%, dan 90%. CP-EBUS memungkinkan dilakukan TBNA pada kelenjar limfe mediastinal dan hilus (Jiang *et al*, 2014).

2.6.5 Transthoracic Fine Needle Aspiration

Aspirasi jarum halus transtorakal sudah menjadi prosedur pilihan untuk diagnosis tumor paru perifer berukuran kurang dari 3 cm, terutama lesi yang berada di lateral dari garis midclavicular. Biopsi jarum halus ini bisa dilakukan dengan panduan USG, CT scan, atau fluoroskopi. Akurasi teknik ini adalah antara 80% hingga 95% untuk penegakan diagnosis kanker paru. Spesimen yang dihasilkan adalah bahan pemeriksaan histopatologi (Reed *et al*, 2005).

2.6.6 Pemeriksaan Invasif Lain

Pada kasus yang sulit kadang dibutuhkan tindakan invasif lain seperti torakokopi, mediastinoskopi, atau torakotomi eksplorasi dan biosi paru terbuka untuk menegakkan diagnosis. Mediastinoskopi dapat dilakukan pada kasus dengan stadium dini (stadium I dan II) untuk menilai KGB mediastinal. Semakin berkembangnya pemeriksaan PET + CT scan yang lebih sensitif dan spesifik dalam menilai KGB mediastinal membuat mediastinoskopi mulai jarang dilakukan. (Syahrudin dkk, 2016).

2.6.7 Pemeriksaan Petanda Tumor

Petanda tumor seperti CEA, NSE, dan lainnya tidak dapat digunakan untuk mendiagnosis tetapi masih digunakan evaluasi hasil pengobatan (Syahrudin dkk, 2016).

2.6.8 Pemeriksaan Biologi Molekuler

Saat ini semakin berkembang pemeriksaan diagnostik berbasis biologi molekuler. Cara paling sederhana yaitu menilai ekspresi beberapa gen atau produk gen yang terkait dengan kanker paru, seperti protein p53, bcl2. Cara lainnya yaitu teknik imunohistokimia. Manfaat utama pemeriksaan biologi molekuler sekarang bukan hanya menentukan prognosis penyakit tetapi juga menentukan efektivitas terapi. Khususnya untuk penggunaan obat kanker golongan *targeted therapy* dengan cara mendeteksi ada tidaknya mutasi gen tertentu pada jaringan kanker. Deteksi mutasi gen yang telah dapat dilakukan adalah EGFR, K-ras, VEGF, dan ALK (Dang *et al*, 2008).

2.7 Penderajatan Kanker Paru

Setelah diagnosis kanker paru ditegakkan, maka dilakukan penilaian stadium penyakit. Penderajatan kanker paru mempunyai 2 kepentingan. Yang pertama terapi kanker paru selalu tergantung pada stadiumnya, yang kedua berhubungan dengan prognosisnya (stadium I mempunyai angka bertahan hidup 5 tahun sebesar 70%, sedangkan stadium IV sebesar 5%) (Roberts *et al*, 2005).

Penderajatan untuk KPKBSK ditentukan menurut *International Staging System for Lung Cancer 2007*, berdasarkan sistem TNM versi 7 UICC tahun 2009 (lihat Tabel 2.4). Pengertian T adalah tumor yang dikategorikan atas Tx, T0 sampai dengan T4, N untuk keterlibatan kelenjar getah bening yang dikategorikan atas Nx, N0 sampai dengan N3, sedangkan M adalah menunjukkan ada atau tidaknya metastasis di paru atau metastasis jauh (M0 sampai dengan M1a, M1b) (Syahrudin dkk, 2016).

Sebelumnya penderajatan KPKSK menggunakan sebuah sistem 2 stadium yang membagi penderita berdasarkan apakah termasuk *limited disease* atau *extensive stage disease*. *Limited disease* dibatasi pada hemithorax asal tumor. *Extensive stage disease* sudah menyebar dari hemitorak asal tumor (Roberts *et al.*, 2005). Saat ini KPKSK dibagi menjadi limited stage (I-III) dan extensive stage (IV) (NCCN, 2018).

2.8 Klasifikasi Kanker Paru

Kanker paru diklasifikasikan menjadi Kanker Paru Karsinoma Sel Kecil (KPKSK) dan Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK). Subkategori dari KPKBSK antara lain *adenocarcinoma*, *squamous-cell carcinoma* dan *large-cell carcinoma*. Perbedaan patologi antara KPKSK dan KPKBSK sangat penting karena penatalaksanaan yang akan diberikan juga berbeda (Jusuf *et al*, 2016).

Tabel 2.4 Penderajatan Internasional KPKBSK Versi 7 (Tahun 2007)

Derajat	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
	T2b	N0	M0
IIA	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
IIB	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
IIIA	T3 (>7 cm)	N0	M0
	T1a	N2	M0
IIIB	T1a	N2	M0
	T2a	N2	M0
	T2b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
IV	T4	N2	M0
	Sebarang T	N3	M0
	Sebarang T	Sebarang N	M1a
	Sebarang T	Sebarang N	M1b

Dikutip dari Syahrudin dkk, 2016

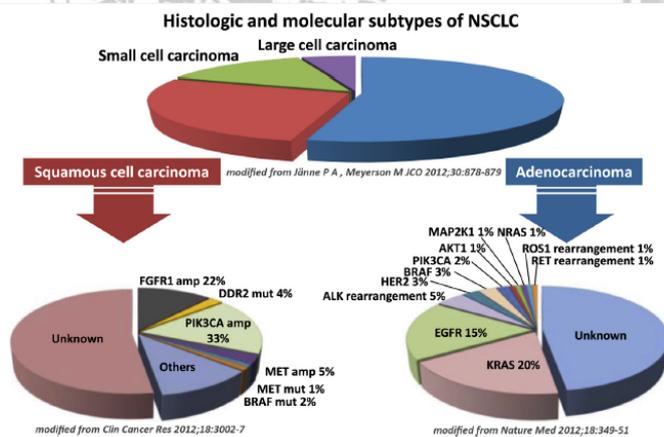
2.8.1 Kanker Paru Karsinoma Sel Kecil (KPKSK)

Kanker paru karsinoma sel kecil (KPKSK) merupakan tumor ganas epitel yang terdiri dari sel-sel kecil dengan sitoplasma sedikit, tepi sel tidak jelas, kromatin granular halus, dengan inti sel yang tidak ada atau tidak jelas. Sel-sel berbentuk bulat, oval atau spindle, dan memiliki tingkat pembelahan yang tinggi (Kalemkerlan *et al.*, 2013).

KPKSK merupakan kanker paru yang agresif. Tanpa pengobatan, waktu bertahan hidup pasien hanya 3–4 bulan. Kanker jenis ini memiliki kemampuan metastasis yang tinggi. Hampir 70% dari pasien terdiagnosis saat penyakit sudah dalam stadium lanjut. KPKSK merupakan karsinoma endokrin yang memiliki aktivitas mitosis yang tinggi (>10 mitosis/2 mm²) dengan mitosis rata-rata 60-80 mitosis/2 mm² serta nekrosis yang luas (Ganti *et al.*, 2013; Harmsma., 2013).

2.8.2 Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK)

Kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) mencakup 80% dari seluruh kanker paru. Kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) dapat dibagi kedalam tiga kelompok histologi utama yaitu *squamous-cell carcinoma*, *adenocarcinoma*, dan *large-cell carcinoma*. *Adenocarcinoma* merupakan subtipe histologi yang paling umum, diikuti oleh *squamous cell carcinoma*. *Adenocarcinoma* dan *squamous cell carcinoma* dapat dibagi lagi berdasarkan perubahan genomik somatik seperti yang ditunjukkan pada gambar 2.5. Ketiga jenis histologi tersebut dapat disebabkan oleh kebiasaan merokok, akan tetapi yang paling dikaitkan dengan kebiasaan merokok adalah jenis *squamous-cell carcinoma*. Sedangkan *adenocarcinoma* adalah tipe yang paling berkaitan dengan pasien yang bukan perokok. (Herbst *et al.*, 2008; Kitamura *et al.*, 2008; Litzky., 2008)



Gambar 2.5 Histologi dan subtipe KPKBSK (Kitamura *et al.*, 2008)

2.8.2.1 Squamous-cell Carcinoma (SCC)

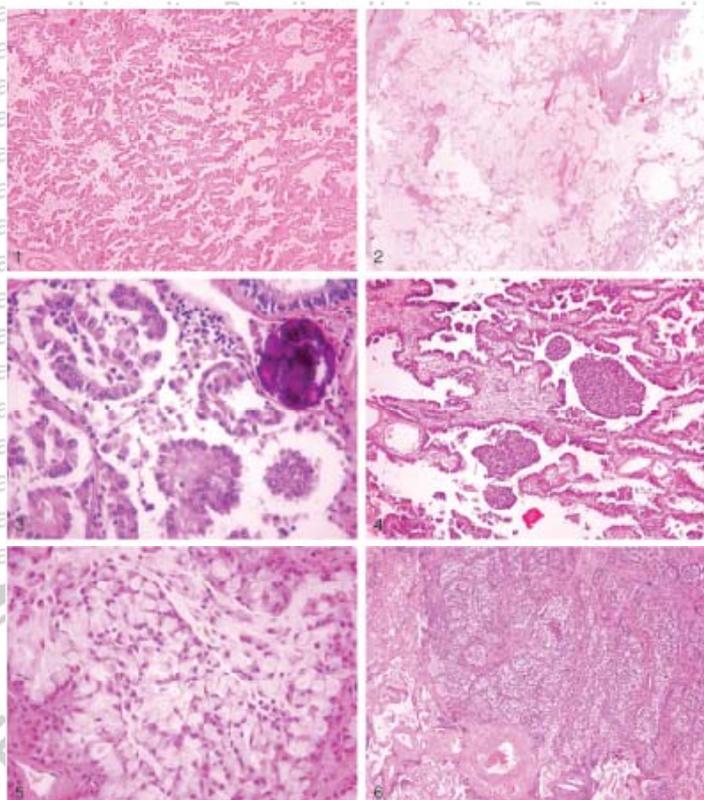
Squamous-cell Carcinoma (SCC) adalah jenis histologi kanker paru yang paling sering berkaitan dengan rokok. Angka kejadiannya berkisar 30-60% dari seluruh kasus kanker paru. Sering ditemukan di lapang tengah paru berdekatan

dengan bronkus. Jumlah penderita laki-laki lebih banyak dibandingkan perempuan dengan usia rata-rata 57 tahun. Kanker ini bermula dari lapisan sel skuamosa di dalam saluran napas. Secara mikroskopis SCC memberikan gambaran lapisan sel-sel epitel dengan keratinasi, *intercellular bridges*, atau *pearl formation*. Jenis ini sering memberikan respon awal yang baik terhadap radiasi, namun kurang memberikan respon terhadap kemoterapi (West, 2010; Djodjodibroto, 2013; American Cancer Society, 2014).

2.8.2.2 Adenocarcinoma

Di Amerika Serikat *adenocarcinoma* merupakan jenis yang paling sering ditemukan (40%). Paling sering ditemukan pada wanita (50%) dan bukan perokok. *Adenocarcinoma* membentuk kelenjar dengan atau tanpa produksi musin. Insiden tumor ini meningkat signifikan dalam 2 dekade terakhir dan 25% hingga 40% dari kanker paru adalah jenis *adenocarcinoma* (Litzky, 2008; Schrupp *et al.*, 2008; Djodjodibroto, 2013; American Cancer Society, 2014).

Gambaran histologis *adenocarcinoma* sangat bervariasi dan diagnosis bandingnya meliputi metastasis atau mesotelioma ganas. *Adenocarcinoma* menunjukkan diferensiasi glandular dan sering menghasilkan mukus. Pada pemeriksaan jaringan ditemukan adanya struktur kelenjar (acinus), struktur papilar, pola *lepidic* (bronkioloalveolar), pola mikropapilar, *mucin cellular*, pola solid (jika diferensiasi buruk), atau gambaran seperti *endometrioid* (*endometrioid-like*) (gambar 2.6). Derajat *adenocarcinoma* dibagi menjadi diferensiasi baik, diferensiasi sedang dan diferensiasi buruk. Pembagian tersebut berdasarkan pada derajat dan luasnya diferensiasi glandular (Suster *et al*, 2013; Horn *et al*, 2014; Litzky, 2008; West, 2010).



Gambar 2.6 Gambaran mikroskopik *adenocarcinoma*. (Fraire *et al.*, 2010)

- Keterangan :
- (1) *Bronchioalveolar carcinoma* dengan pola *lepidic* dari sel neoplasma yang melapisi dinding alveolar.
 - (2) *Mucinous carcinoma*, menunjukkan kelompok *mucin*, sebagian menghancurkan struktur paru yang normal
 - (3,4) *Papillary carcinoma* menunjukkan pola pertumbuhan yang tipikal
 - (5) *Signet-ring cell* menunjukkan pola acinus
 - (6) *Adenocarcinoma* dengan gambaran menyerupai endometrioid

Adenocarcinoma berkembang dari bagian perifer paru dan berhubungan dengan pleura yang mengkerut atau jaringan fibrosis parenkim paru. *Adenocarcinoma* berkembang lebih lambat dibandingkan kanker lain. Kanker jenis ini terletak di perifer sehingga kadang gejalanya tenang. Gejala yang timbul dapat berupa batuk, hemoptisis, nyeri dada dan penurunan berat badan yang cepat. Lebih mudah terdeteksi melalui pemeriksaan CT scan torak maupun foto torak. Pada gambaran radiologi biasanya ditemui di perifer berdekatan dengan pleura dan mempunyai diameter kurang dari 4 cm. Pada pemeriksaan CT scan torak dapat dijumpai tumor perifer dengan tepi *spiculated*, dapat tidak mengenai

permukaan pleura seperti yang tampak pada gambar 2.7 (Litzky, 2008; Schrupp *et al*, 2008; Djojodibroto, 2013; American Cancer Society, 2014).



Gambar 2.7 CT Scan torak Adenocarcinoma (Fraire *et al*, 2010).

2.8.2.3 Large cell carcinoma

Large cell carcinoma (LCC) ditemukan kurang dari 10% dari keseluruhan kanker paru. Kanker jenis ini disusun oleh sel-sel besar tanpa diferensiasi. Tipe selnya memiliki nukleus yang besar dan prominen dan sitoplasma dengan jumlah yang sedang. Melanoma dan *malignant large cell lymphoma* juga dapat menyerupai *large cell carcinoma* ini, sehingga memerlukan pemeriksaan imunohistokimia untuk menyingkirkan diagnosis tersebut. (Litzky, 2018; West, 2010).

Pada foto torak, lesi dapat terletak di perifer dan berukuran dapat besar, sedangkan pada *adenocarcinoma*, walaupun terletak diperifer, tetapi diameternya dapat <4 cm. Rasa nyeri dada dan efusi pleura muncul lebih dahulu dibandingkan dengan batuk berdahak dan hemoptisis. Prognosis akan menjadi lebih buruk bila tumor ini diikuti oleh adanya laju mitosis yang tinggi, dan nekrosis tumor (Schrump *et al*, 2008; West, 2010; Djojodibroto, 2013).

2.9 Pengobatan Kanker Paru

Pengobatan kanker paru terdiri dari terapi multimodalitas. Pilihan terapi bukan hanya dipengaruhi oleh jenis histologi, stadium, dan tampilan penderita tetapi juga melihat kondisi nonmedis seperti fasilitas yang dimiliki rumah sakit dan kemampuan ekonomi pasien (PDPI, 2016).

2.9.1 Pembedahan

Pembedahan menjadi terapi kuratif utama pada kanker paru bukan sel kecil stadium I, II, dan IIIA dengan indikasi tertentu dan dapat pula didahului kemoradioterapi. Terapi bedah berupa lobektomi untuk stadium IA/IB meningkatkan survival antara 58-76% dan lobektomi, pneumonektomi, dan diseksi limfonodi mediastinal memiliki angka 5 tahun ketahanan hidup sebesar 45-52%. Pada stadium III pembedahan dilakukan dengan pendekatan multimodalitas (Heide *et al*, 2010; Baltayiannis *et al*, 2013).

2.9.2 Radioterapi

Radioterapi pada kanker paru dapat bersifat kuratif atau paliatif. Pada terapi kuratif, radioterapi menjadi bagian dari kemoradioterapi neoadjuvan untuk KPKBSK stadium IIIA. Seringkali radiasi menjadi tindakan darurat untuk meringankan keluhan pasien seperti pada sindroma vena kava superior, nyeri tulang akibat invasi tumor ke dinding dada atau metastasis tumor di tulang atau otak. Dosis radiasi secara umum adalah 5000-6000 cGy, dengan cara pemberian 200 cGy/kali, 5 hari perminggu (PDPI, 2016).

2.9.3 Kemoterapi

Kemoterapi dapat diberikan pada semua kasus kanker paru. Syarat utama harus ditentukan jenis histologi tumor dan tampilan (*performance status*) harus sama atau lebih dari 70-80 menurut skala Karnofsky atau 2 menurut skala WHO. Kemoterapi dilakukan dengan menggunakan beberapa obat antikanker dalam kombinasi regimen kemoterapi. Pada keadaan tertentu seperti usia sangat tua atau tampilan >2 skala WHO, penggunaan 1 jenis obat antikanker dapat dilakukan (PDPI, 2016).

Prinsip pemilihan jenis antikanker dan pemberian regimen kemoterapi adalah (PDPI, 2016):

- *Platinum based therapy* (cisplatin atau karboplatin)
- Respon objektif satu obat antikanker $\geq 15\%$
- Toksisitas obat tidak melebihi *grade 3* skala WHO
- Harus dihentikan atau diganti bila setelah pemberian 3 siklus pada penilaian terjadi progresivitas tumor.

2.9.4 Evaluasi Hasil Pengobatan

Umumnya kemoterapi dapat diberikan sampai 4-6 siklus/sekuen, atau penderita menunjukkan respon yang memadai. Evaluasi respon terapi dilakukan dengan melihat perubahan ukuran tumor pada foto torak PA setelah pemberian kemoterapi ke-2 dan bila memungkinkan menggunakan CT scan torak setelah 3 kali kemoterapi. Evaluasi dilakukan terhadap (PDPI, 2016):

- Respon subjektif yaitu penurunan keluhan klinis.
- Respon semisubjektif yaitu perbaikan tampilan dan bertambahnya berat badan.

- Respon objektif dari pemeriksaan fisik (ada tidaknya nodul baru) dan radiologis dengan metode RECIST.

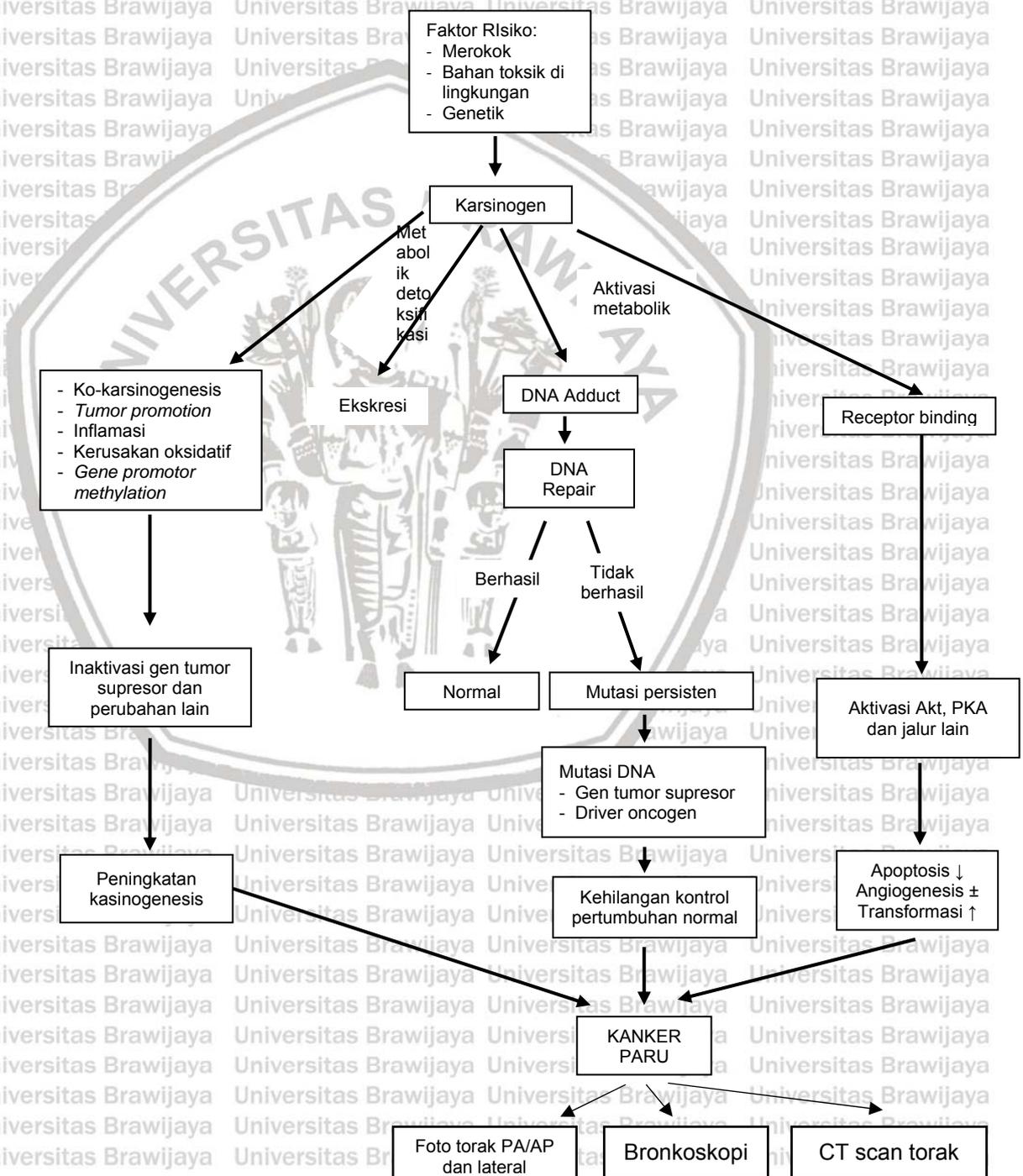
- Efek samping obat.

Respon objektif dibagi atas 4 golongan dengan ketentuan yang memenuhi prinsip RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (PDPI, 2016):

1. Respon komplit (*complete response*, CR): bila pada evaluasi tumor hilang 100% dan keadaan ini menetap lebih dari 4 minggu.
2. Respon sebagian (*partial response*, PR): bila pengurangan ukuran tumor >50% tetapi <100%.
3. Menetap (*stable disease*, SD): bila ukuran tumor tidak berubah atau mengecil >25% tetapi < 50%.
4. Tumor progresif (*progressive disease*, PD): bila terjadi penambahan ukuran tumor >25% atau muncul tumor/lesi baru di paru atau di tempat lain.

BAB 3
KERANGKA KONSEP

3.1 Kerangka Teori

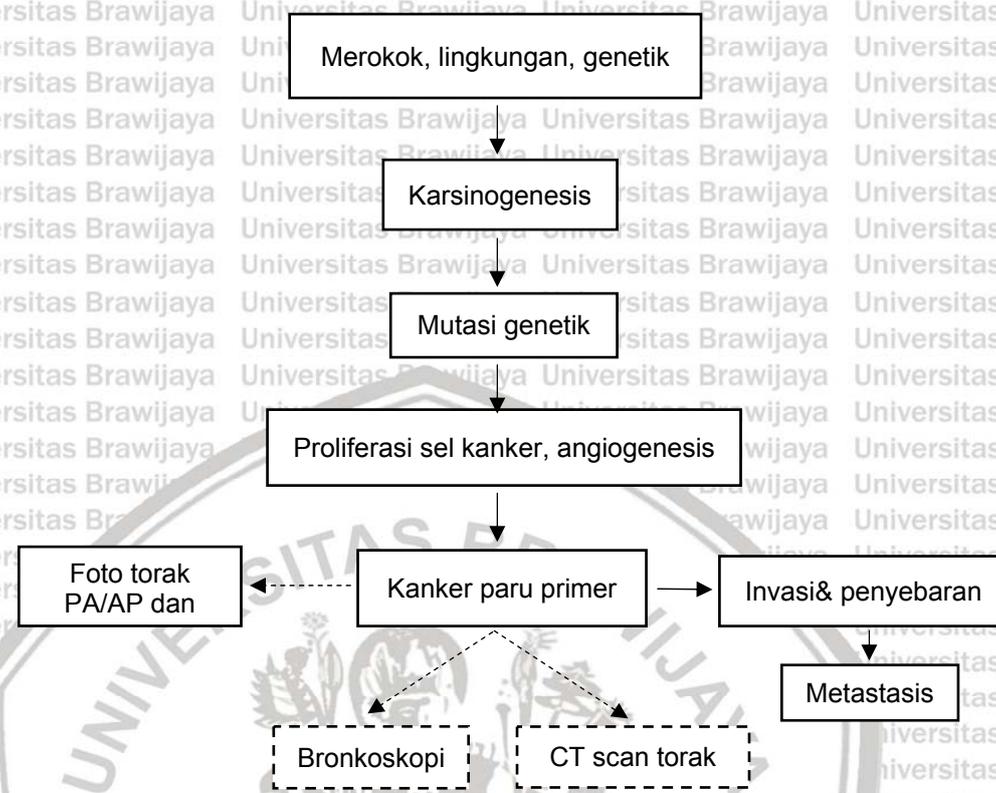


Bahan karsinogen dalam asap rokok maupun bahan toksik dari lingkungan bereaksi dengan nitrogen atau atom oksigen deoksiguanosin pada area nukleofilik DNA, sehingga terbentuklah DNA adduct yang memicu produksi enzim DNA repair untuk memperbaiki kerusakan pada DNA. Mutasi DNA akan menjadi permanen jika DNA adduct tidak diperbaiki yang menyebabkan kesalahan replikasi DNA. Hal ini dapat menyebabkan hilangnya mekanisme kontrol pertumbuhan sel normal (Hecht, 2012; Putra *et al*, 2017).

Beberapa kandungan asap rokok seperti nikotin dan nitrosamin berikatan secara langsung ke reseptor seluler tanpa proses aktivasi metabolik. Hal ini dapat menyebabkan aktivasi Akt, PKA, dan jalur lainnya yang memicu karsinogenesis. Selain itu, asap rokok mengandung senyawa yang dapat menyebabkan peradangan sehingga meningkatkan proliferasi pneumosit, serta ko-karsinogen, promotor tumor, penginduksi kerusakan oksidatif dan metilasi promoter gen, semua proses yang tidak diragukan lagi berkontribusi terhadap pengembangan kanker paru (Hecht, 2012).

Sel pada dasarnya melakukan pembelahan secara normal di bawah kontrol DNA secara tepat. Sel yang baru hanya dibentuk untuk keperluan pertumbuhan atau untuk menggantikan sel-sel yang mati. Sedangkan sel kanker dapat melakukan pembelahan secara berulang-ulang tanpa kontrol meskipun sel-sel itu sebenarnya tidak diperlukan. Sel kanker ini tumbuh tak terkendali mendesak sel-sel normal yang lain sehingga membuatnya tidak berfungsi secara normal. Sel-sel kanker tersebut dapat menghancurkan organ-organ utama yang memiliki fungsi yang benar (Haugen *et al*, 2008; Kern *et al*, 2008).

3.2 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka teori penelitian.

- Yang diteliti
- Dilakukan pemeriksaan
- Menyebabkan terjadinya (urutan kejadian)

Kanker disebabkan oleh ekspresi mutasi dari gen normal. Gen yang bermutasi dan menyebabkan kanker tersebut disebut onkogen (*oncogenes*). Dari onkogen tersebut dihasilkan sel-sel kanker yang bersifat *non-self destruction*. Hal inilah yang menyebabkan sel kanker terus berkembang menjadi jutaan sel tertimbun. Faktor yang menyebabkan terjadinya mutasi adalah mutagen.

Beberapa mutagen dapat bersifat karsinogenik (Haugen *et al*, 2008; Kern *et al*, 2008).

Perkembangan kanker paru dipengaruhi oleh berbagai macam faktor.

Faktor yang saat ini dipercaya memberikan kontribusi antara lain adalah kebiasaan merokok, faktor lingkungan (polusi udara), faktor risiko terkait pekerjaan, paparan radon dan virus. Selain itu terdapat pula faktor genetik yang juga dapat berperan dalam perkembangan kanker paru (Haugen *et al*, 2008; Kern *et al*, 2008).

Tahap-tahap perkembangan kanker sebagai berikut:

1. DNA sel normal, mengalami pembelahan normal.
2. DNA mengalami suatu mutasi.
3. Sel normal secara genetik mengalami suatu perubahan genetik.
4. Terjadi penyebaran dan mutasi secara sekunder.
5. Terjadi mutasi tersier (jika mutasi memberikan keuntungan yang lebih lanjut kepada sel kanker, sel itu akan tumbuh semakin banyak dibanding sebelumnya dan karena hal tersebut proses pertumbuhan tumor menjadi lebih cepat).
6. Angiogenesis. Angiogenesis adalah perekrutan pembuluh darah dari jaringan pembuluh darah tetangga. Hal ini dikarenakan dengan suplai dari darah yang baru dapat mempercepat pertumbuhan tumor.
7. Invasi dan penyebaran. Tumor melakukan invasi jaringan melewati membran dasar. Sel individu dari tumor masuk ke jaringan baru yang terbentuk dari pembuluh darah.
8. Perjalanan sel-sel tumor metastasis. Sel tumor memiliki kelebihan yang membuatnya dianggap sangat berbahaya bagi penderita, yaitu metastasis. Kemampuan ini memungkinkan tumor melakukan penularan terhadap sel normal yang lain di bagian tubuh yang lain saat menyebar.
9. Metastasis. Sel tumor yang dapat bertahan hidup di jaringan sel normal pada bagian tubuh yang lain menginisiasi koloni baru sel kanker.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian

Jenis penelitian yang digunakan adalah observasional dengan desain *cross sectional* untuk mendapatkan sensitifitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan akurasi dari pemeriksaan bronkoskopi serat optik dan CT scan torak terhadap diagnosis kanker paru berdasarkan pemeriksaan *gold standard* histopatologi di RSUD dr. Saiful Anwar Malang pada tahun 2017.

4.2 Subjek Penelitian dan Besar Sampel

Sampel adalah data sekunder dari rekam medis pasien kanker paru yang telah menjalani pemeriksaan foto torak, bronkoskopi serat optik, CT scan torak, dan histopatologi, di poliklinik rawat jalan paru atau bagian rawat inap RSUD dr. Saiful Anwar Malang.

Jumlah sampel dihitung dengan rumus :

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2}$$

Keterangan:

n = jumlah sampel minimal yang diperlukan

α = derajat kepercayaan

p = proporsi pasien dengan hasil foto torak menunjukkan tumor paru

q = 1 - p

d = presisi

maka:

$$n = \frac{(1,96)^2 \times 0,20 \times 0,80}{(0,1)^2}$$

= 61 sampel

4.3 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan dengan review rekam medis pasien di bagian rawat inap atau rawat jalan SMF Pulmonologi & Kedokteran Respirasi di RSUDn Saiful Anwar Malang pada bulan November 2017 – April 2018.

Tabel 4.1 Rencana waktu penelitian

No	Uraian	Rencana waktu penelitian					
		Nov 2017	Des 2017	Jan 2017	Feb 2018	Mar 2018	April 2018
1.	Pembuatan proposal						
2.	Pengambilan data						
3.	Pengolahan dan analisis data						
4.	Penyusunan laporan						

4.4 Variabel Penelitian

1. Hasil pemeriksaan foto torak.
2. Hasil pemeriksaan bronkoskopi serat optik.
3. Hasil pemeriksaan CT scan torak + kontras.
4. Hasil pemeriksaan histopatologi.

4.5 Definisi Operasional

1. Tumor paru adalah tumor pada paru yang dibuktikan dengan pemeriksaan foto torak dan atau CT scan torak (Purandare *et al*, 2015).
2. Penderita kanker paru adalah orang yang telah didiagnosis kanker paru berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi.
3. Foto torak adalah pemeriksaan foto torak posisi PA/AP dan lateral yang dilakukan pada orang yang dicurigai menderita tumor atau kanker paru.
4. Bronkoskopi serat optik adalah pemeriksaan bronkoskopi serat optik yang dilakukan pada orang yang dari hasil pemeriksaan foto torak dan atau CT scan torak ditemukan tumor paru, tindakan dan interpretasi hasil pemeriksaan dilakukan oleh pulmonologist di RSUD dr. Saiful Anwar Malang, menggunakan alat bronkoskopi serat optik merek Olympus seri EVIS EXERA III CLV-190 atau Pentax seri SAFE-3000 (Andolfi *et al*, 2011).
5. CT scan torak adalah pemeriksaan CT scan torak dengan bahan kontras yang dilakukan pada orang yang dari hasil pemeriksaan foto torak ditemukan suspek tumor paru, tindakan dilakukan di bagian Radiologi RSUD dr. Saiful Anwar Malang, menggunakan alat CT scan merek Toshiba Aquilion, interpretasi hasil pemeriksaan dilakukan oleh dokter spesialis radiologi RSUD dr. Saiful Anwar Malang (Laroche *et al*, 2000)
6. Hasil bronkoskopi serat optik mengesankan keganasan adalah hasil pemeriksaan bronkoskopi yang ditemukan massa intralumen, suatu proses *infiltrative stenoting*, atau suatu proses *compressive stenoting*.
7. Hasil bronkoskopi serat optik mengesankan peradangan adalah mukosa hiperemis atau edema, tidak ditemukan massa intralumen, tidak ditemukan *infiltrative stenoting*, atau tidak ditemukan *compressive stenoting*.
8. Hasil CT scan torak menyimpulkan kanker paru adalah hasil bacaan pemeriksaan CT scan torak mendapatkan massa/tumor paru yang memiliki

karakteristik keganasan yaitu tepi yang ireguler/*spiculated*, terjadi penyangatan (*enhancement*) setelah pemberian bahan kontras.

9. Histopatologi menyimpulkan keganasan: hasil pemeriksaan histopatologi didapatkan diagnosis kanker paru dari spesimen yang didapatkan dari sitologi sputum, biopsi forceps/TBNA/brushing/washing (dari bronkoskopi), transthoracal needle aspiration (TTNA), FNAB kelenjar getah bening di supraklavikula, atau sitologi cairan pleura.

4.6 Kriteria Inklusi:

1. Pasien yang didiagnosis suspektumor/kanker paru.
2. Pasien dengan cara pemeriksaan foto torak PA/AP danlateral didapatkan tumor paru.
3. Pasien suspek tumor paru yang diperiksa bronkoskopi serat optik.
4. Pasien suspek tumor paru yang diperiksa CT scan torak + kontras.
5. Pasien yang mempunyai hasil pemeriksaan histopatologi baik dari tumor paru primer atau metastasisnya.
6. Pasien kanker paru yang belum pernah menerima pengobatan antikanker.
7. Pasien usia >18 tahun sesuai dengan batas usia pasien dewasa.

4.7 Kriteria Eksklusi:

1. Hasil pemeriksaan CT scan torak tidak menunjukkan adanya tumor paru (baik di saluran napas sentral maupun perifer).
2. Hasil pemeriksaan CT scan torak adalah tumor mediastinum.
3. Hasil pemeriksaan histopatologi adalah tumor mediastinum.
4. Pasien yang sudah diketahui memiliki penyakit tumor atau kanker primer di luar paru.

4.8 Cara Pemeriksaan Bronkoskopi Serat Optik

Pemeriksaan bronkoskopi dilakukan dengan alat bronkoskopi serat optik yang dilakukan di RSUD dr. Saiful Anwar Malang, menggunakan alat bronkoskopi serat optik merek Olympus seri EVIS EXERA III CLV-190 atau Pentax seri SAFE-3000.

4.9 Cara Pemeriksaan CT Scan Torak

Pemeriksaan CT scan torak dilakukan di RSUD dr. Saiful Anwar Malang dengan menggunakan alat CT scan merek Toshiba Aquilon dan menggunakan bahan kontras.

4.10 Teknik Pengumpulan Data

Penelitian ini berupa studi observasional analitik dengan pendekatan *cross sectional* retrospektif yang dilakukan pada pasien tumor paru berdasarkan pemeriksaan foto torak dan CT scan torak yang berobat di bagian Pulmonologi RSUD dr. Saiful Anwar Malang serta memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Data dasar pasien berupa foto torak, hasil bronkoskopi serat optik, hasil CT scan torak, dan hasil histopatologi. Semua data diambil dari data rekam medis dan status tumor di RSUD dr. Saiful Anwar Malang.

4.11 Teknik Pengolahan dan Analisis Data

1. Hasil uji diagnostik dinyatakan dalam tabel 2x2 kemudian dihitung sensitivitas, spesifitas, akurasi, nilai prediksi positif, dan nilai prediksi negatif.
 2. Pengolahan dan analisis data menggunakan software SPSS versi 20.0.
- Analisis kesesuaian antara pemeriksaan bronkoskopi serat optik dan CT scan torak dengan pemeriksaan histopatologi diuji dengan McNemar test. Hasil dinyatakan bermakna jika $p < 0.05$.

Cara menentukan:

$$\text{Sensitivitas} = \frac{A}{A + C} \times 100\%$$

$$\text{Spesifisitas} = \frac{D}{B + D} \times 100\%$$

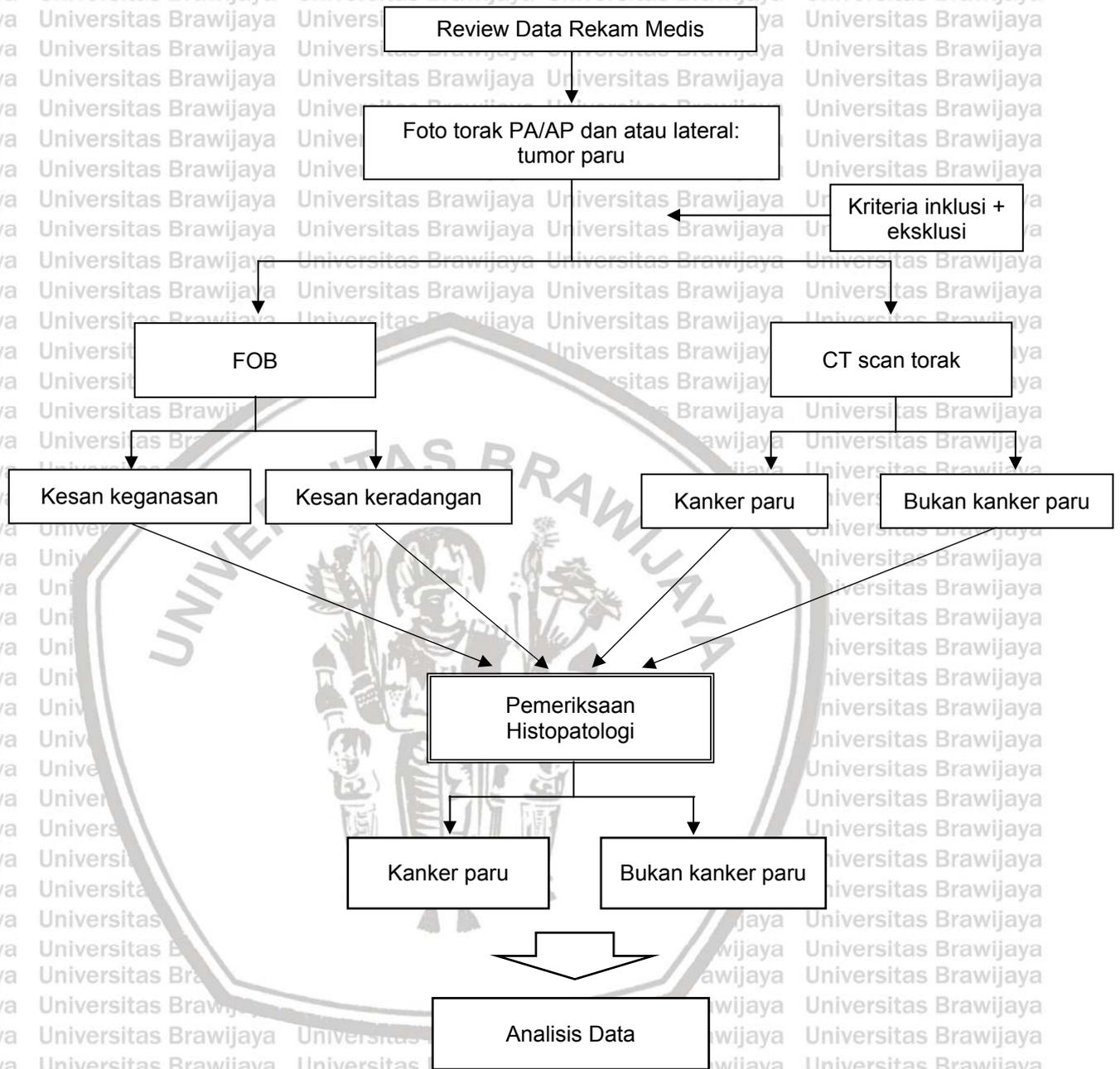
$$\text{Nilai prediksi positif} = \frac{A}{A+B} \times 100\%$$

$$\text{Nilai prediksi negatif} = \frac{D}{C+D} \times 100\%$$

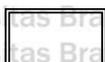
$$\text{Akurasi} = \frac{\text{True positive} + \text{True negative}}{A+B+C+D} \times 100\%$$



4.12 Alur Penelitian



Gambar 4.1 Bagan alur penelitian

 Baku emas

BAB 5**HASIL PENELITIAN****5.1 Karakteristik Subjek Penelitian**

Pengolahan data pada penelitian ini dilakukan pada bulan Maret sampai dengan April 2018, data sekunder diambil dari rekam medis pasien suspek kanker paru yang dirawat di SMF Pulmonologi RSUD dr. Saiful Anwar Malang. Untuk mengetahui data pasien yang menjalani pemeriksaan bronkoskopi serat optik, CT scan torak, dan histopatologi, diambil data dari rekam medis dan status tumor pasien yang menjalani pemeriksaan tersebut pada tahun 2017. Data sekunder diambil sebanyak 85 rekam medis yang memenuhi kriteria inklusi dan kriteria eksklusi.

Pada tabel 5.1 ditunjukkan gambaran karakteristik subjek penelitian. Semua subjek penelitian berumur ≥ 18 tahun, dengan nilai rata-rata 55,91. Distribusi subjek penelitian berdasarkan kelompok umur, terbanyak pada kelompok umur < 65 tahun yaitu sebanyak 67 orang (78,8%), sedangkan kelompok umur ≥ 65 tahun sebanyak 18 orang (21,2%). Umur terendah adalah 23 tahun dan umur tertinggi adalah 81 tahun.

Distribusi subjek penelitian berdasarkan kelompok jenis kelamin, terbanyak pada kelompok laki-laki sebanyak 61 orang (71,8%), sedangkan kelompok perempuan sebanyak 24 orang (28,2%).

Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian**Variabel****Umur N: 85**

Mean 55,91

Median 55,00

Standard deviation 11,208

Terendah 23

Tertinggi 81

Jenis kelamin N: 85

Laki-laki 61 (71,8%)

Perempuan 24 (28,2%)

5.2 Pemeriksaan Bronkoskopi Serat Optik

Berdasarkan penelusuran data rekam medis maupun status tumor pasien suspek kanker paru di RSUD dr. Saiful Anwar Malang, dapat digambarkan hasil pemeriksaan bronkoskopi serat optik seperti pada tabel 5.2.

Tabel 5.2 Hasil Pemeriksaan Bronkoskopi Serat Optik

Hasil Bronkoskopi	Frekuensi	Persentase (%)
Mengesankan peradangan	23	27,06
Mengesankan keganasan	62	72,94
Total	85	100

Berdasarkan tabel 5.2 didapatkan pasien yang menjalani pemeriksaan bronkoskopi serat optik dengan hasil mengesankan peradangan adalah sebanyak 23 orang atau 27,06% dari 85 pasien, sedangkan yang hasilnya mengesankan keganasan adalah sebanyak 62 orang atau 72,94% dari 85 orang.

5.3 Hasil Bacaan CT Scan Torak

Berdasarkan penelusuran data rekam medis maupun status tumor pasien suspek kanker paru di RSUD dr. Saiful Anwar Malang, dapat digambarkan hasil bacaan CT scan torak seperti pada tabel 5.3 di bawah ini.

Tabel 5.3 Hasil Bacaan CT Scan Torak

Hasil CT scan torak	Frekuensi	Persentase (%)
Bukan kanker paru	8	9,4
Kanker paru	77	90,6
Total	85	100

Dari tabel 5.3 dapat dilihat bahwa dari hasil pemeriksaan CT scan torak yang dilakukan terhadap 85 pasien, terdapat 8 pasien yang hasil bacaan CT scan toraknya adalah bukan kanker paru atau sebanyak 9,4%. Sementara pasien dengan hasil bacaan CT scan toraknya adalah kanker paru adalah sebanyak 77 pasien atau 90,6% dari seluruh 85 pasien yang dilakukan pemeriksaan CT scan torak.

5.4 Hasil Pemeriksaan Histopatologi

Menurut penelusuran data yang dilakukan terhadap rekam medis maupun status tumor milik pasien-pasien dengan diagnosis suspek kanker paru, berdasarkan hasil pemeriksaan histopatologi dapat dilihat pada tabel 5.4 sebagai berikut.

Tabel 5.4 Hasil Pemeriksaan Histopatologi

Hasil Histopatologi	Frekuensi	Persentase (%)
Bukan kanker paru	10	11,8
Kanker paru	75	88,2
Total	85	100

Berdasarkan data yang tercantum dalam tabel 5.4 kita dapat melihat bahwa pasien yang hasil pemeriksaan histopatologinya ditemukan kanker paru adalah sebanyak 75 pasien atau sebanyak 88,2% dari 85 pasien. Sementara pasien-pasien yang hasil pemeriksaan histopatologinya bukan kanker paru adalah sebanyak 10 pasien atau sebanyak 11,8% dari total 85 pasien.

Tabel 5.5 Spesimen Pemeriksaan Histopatologi

Spesimen Histopatologi	Frekuensi	Persentase (%)	Histopatologi	
			Ganas	Tidak Ganas
Brushing/washing/biopsi	28	32,9	27	1
TTNA	51	60	45	6
FNAB KGB	1	1,2	1	0
Sitologi cairan pleura	5	5,9	2	3
Total	85	100	75	10

Spesimen pemeriksaan histopatologi dari semua pasien adalah berasal dari *washing/brushing/biopsi* (bronkoskopi), *transthoracal needle aspiration* (TTNA), *fine needle aspiration biopsy* (FNAB) kelenjar getah bening (KGB) supraklavikula atau leher, atau sitologi cairan pleura, ditunjukkan pada tabel 5.5. Paling banyak adalah spesimen TTNA (60%), disusul *brushing/washing/biopsi* (32,9%), sitologi cairan pleura (5,9%), dan FNAB KGB (1,2%).

5.5 Sensitifitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan akurasi pemeriksaan bronkoskopi serat optik terhadap hasil histopatologi

Hasil uji diagnostik pemeriksaan bronkoskopi serat optik terhadap hasil pemeriksaan histopatologi dinyatakan dalam tabel 2x2 kemudian dihitung sensitifitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan akurasi sebagai berikut.

Tabel 5.6 Sensitifitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan akurasi pemeriksaan bronkoskopi serat optik terhadap hasil histopatologi

Bronkoskopi	Histopatologi Kanker Paru	Histopatologi Bukan Kanker Paru	Total
Keganasan	56 (a)	6 (b)	62
Keradangan	19 (c)	4 (d)	23
Total	75	10	85

Hasil analisis adalah sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \text{Sensitifitas} &= \frac{a}{a + c} \times 100\% \\ &= \frac{56}{56+19} \times 100\% = \mathbf{75\%} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Spesifisitas} &= \frac{d}{b + d} \times 100\% \\ &= \frac{4}{6 + 4} \times 100\% = \mathbf{40\%} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Nilai prediksi positif} &= \frac{a}{a+b} \times 100\% \\ &= \frac{56}{56+6} \times 100\% = \mathbf{90\%} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Nilai prediksi negatif} &= \frac{d}{c+d} \times 100\% \\ &= \frac{4}{19+4} \times 100\% = \mathbf{17\%} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Akurasi} &= \frac{a+d}{a+b+c+d} \times 100\% \\ &= \frac{56+4}{56+6+19+4} \times 100\% = \mathbf{71\%} \end{aligned}$$

Dari hasil perhitungan di atas, dapat diketahui bahwa sensitifitas pemeriksaan bronkoskopi serat optik adalah sebesar 75% dan spesifisitasnya adalah sebesar 40%. Dari hasil sensitifitas dapat disimpulkan bahwa bronkoskopi serat optik dapat mendeteksi kanker paru sebesar 75%. Nilai spesifisitas bronkoskopi serat optik sebesar 40% berarti kemungkinan bronkoskopi serat optik dapat mendeteksi pasien bukan kanker paru adalah sebesar 40%. Nilai prediksi positif sebesar 90% berarti sekitar 90% hasil pemeriksaan histopatologi yang benar-benar kanker paru. Nilai prediksi negatif sebesar 17% berarti sekitar 17% hasil pemeriksaan histopatologi yang benar-benar bukan kanker paru. Nilai akurasi bronkoskopi adalah sebesar 71%.

5.6 Sensitifitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan akurasi CT scan torak terhadap hasil histopatologi

Hasil uji diagnostik pemeriksaan CT scan torak terhadap hasil pemeriksaan histopatologi dinyatakan dalam tabel 2x2s kemudian dihitung sensitifitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan akurasi.

Tabel 5.7 Sensitifitas, spesifisitas, nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif, dan akurasi CT scan torak terhadap hasil histopatologi

CT scan torak	Histopatologi Kanker Paru	Histopatologi Bukan Kanker Paru	Total
Kanker paru	70 (a)	7 (b)	77
Bukan kanker paru	5 (c)	3 (d)	8
Total	75	10	85

Hasil analisis adalah sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \text{Sensitifitas} &= \frac{a}{a + c} \times 100\% \\ &= \frac{70}{70 + 5} \times 100\% = \mathbf{93\%} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Spesifisitas} &= \frac{d}{b + d} \times 100\% \\ &= \frac{3}{7 + 3} \times 100\% = \mathbf{30\%} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Nilai prediksi positif} &= \frac{a}{a + b} \times 100\% \\ &= \frac{70}{70 + 7} \times 100\% = \mathbf{91\%} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Nilai prediksi negatif} &= \frac{d}{c + d} \times 100\% \\ &= \frac{3}{5 + 3} \times 100\% = \mathbf{38\%} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Akurasi} &= \frac{a + d}{a + b + c + d} \times 100\% \\ &= \frac{70 + 3}{70 + 6 + 6 + 3} \times 100\% = \mathbf{86\%} \end{aligned}$$

Dari hasil perhitungan di atas, dapat diketahui bahwa sensitifitas pemeriksaan CT scan torak adalah sebesar 93% dan spesifisitasnya adalah sebesar 30%. Dari hasil sensitifitas dapat disimpulkan bahwa CT scan torak dapat mendeteksi kanker paru sebesar 93%. Nilai spesifisitas CT scan torak sebesar 30% berarti kemungkinan CT scan torak dapat mendeteksi pasien bukan kanker paru adalah sebesar 30%. Nilai prediksi positif sebesar 91% berarti sekitar 91% hasil pemeriksaan histopatologi yang benar-benar kanker paru. Nilai prediksi negatif sebesar 38% berarti sekitar 38% hasil pemeriksaan histopatologi yang benar-benar bukan kanker paru. Nilai akurasi pemeriksaan CT scan torak adalah sebesar 86%.

Kesimpulan yang bisa diambil berdasarkan hasil pemeriksaan bronkoskopi serat optik dan CT scan torak terhadap hasil pemeriksaan histopatologi adalah bahwa pemeriksaan CT scan torak lebih akurat dibandingkan bronkoskopi serat optik dalam menentukan diagnosis kanker paru, dengan nilai sensitifitas yang lebih tinggi.

5.7 Kesesuaian Bronkoskopi Serat Optik dan CT Scan Torak dalam Menentukan Kanker Paru

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distributions of different values across Bronkoskopi and CT Scan Thorax are equally likely.	Related-Samples McNemar Test	.004 ¹	Reject the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

¹Exact significance is displayed for this test.

Dari uji kesesuaian menggunakan uji McNemar, didapatkan kesimpulan yaitu tidak ada kesesuaian antara pemeriksaan bronkoskopi serat optik dengan CT scan torak dalam menentukan kanker paru ($p=0,004$), terbukti bahwa CT scan lebih baik dalam menentukan kanker paru.

Tabel 5.8 Kesesuaian bronkoskopi dan CT scan torak dalam menentukan kanker paru

Pemeriksaan	Histopatologi							
	Keganasan				Bukan Keganasan			
	Sesuai		Tidak Sesuai		Sesuai		Tidak Sesuai	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Bronkoskopi	56	65,9	6	7,0	4	4,7	19	22,4
CT Scan Thorax	70	82,4	7	8,2	3	3,5	5	5,9

5.8 Uji Diagnostik Bronkoskopi Serat Optik dengan Washing + Brushing + Biopsi

Pada pemeriksaan bronkoskopi serat optik, dari 85 pasien semua dilakukan *washing* dan *brushing*, sedangkan untuk biopsi tidak semua dilakukan pada pasien. Biopsi hanya dilakukan pada 63 pasien, sedangkan 22 pasien tidak dilakukan. Dari 22 pasien yang tidak dilakukan biopsi yang didiagnosis bukan keganasan namun ternyata diagnosis kanker paru adalah sebesar 18

penderita (82%), sedangkan yang bukan keganasan dan ternyata diagnosisnya bukan kanker paru hanya sebesar 4 penderita (18,2%).

Misalkan untuk uji diagnostik bronkoskopi dan CT Scan torak hanya mengambil yang sudah dilakukan washing + brushing + biopsi saja (63 penderita), maka bisa dilakukan uji diagnostik sebagai berikut:

A. Uji Diagnostik Bronkoskopi dengan Histopatologi (63 pasien)

Tabel 5.9 Uji diagnostik bronkoskopi dengan histopatologi (63 pasien)

Count		Histopatologi		Total
		Keganasan	Bukan Keganasan	
Bronkoskopi	Keganasan	56	6	62
	Bukan Keganasan	1	0	1
Total		57	6	63

$$\text{Sensitifitas} = 56/57 \times 100\% = 98\%$$

$$\text{Nilai Prediktif Positif} = 56/62 \times 100\% = 90\%$$

$$\text{Spesifisitas} = 0/6 \times 100\% = 0$$

$$\text{Nilai Prediktif Negatif} = 0/1 \times 100\% = 0$$

$$\text{Akurasi} = (56+0)/63 \times 100\% = 89\%$$

B. Uji Diagnostik CT Scan Torak dengan Histopatologi (63 pasien)

Tabel 5.10 Uji diagnostik CT scan dengan histopatologi (63 pasien)

Count		Histopatologi		Total
		Keganasan	Bukan Keganasan	
CT Scan Torak	Keganasan	54	4	58
	Bukan Keganasan	3	2	5
Total		57	6	63

$$\text{Sensitifitas} = 54/57 \times 100\% = 95\%$$

$$\text{Nilai Prediktif Positif} = 54/58 \times 100\% = 93\%$$

$$\text{Spesifisitas} = 2/6 \times 100\% = 33\%$$

$$\text{Nilai Prediktif Negatif} = 2/5 \times 100\% = 40\%$$

$$\text{Akurasi} = (54+2)/63 \times 100\% = 89\%$$

C. Kesesuaian Bronkoskopi dan CT Scan Torak Dalam Menentukan Keganasan (63 pasien)

Hypothesis Test Summary

	Null Hypothesis	Test	Sig.	Decision
1	The distributions of different values across Bronkoskopi and CTScanThorax are equally likely.	Related-Samples McNemar Test	.219 ¹	Retain the null hypothesis.

Asymptotic significances are displayed. The significance level is .05.

¹Exact significance is displayed for this test.

Dari hasil uji kesesuaian dengan menggunakan uji McNemar Test didapatkan kesimpulan yaitu ada kesesuaian antara pemeriksaan bronkoskopi dengan CT scan torak dalam menentukan keganasan ($p = 0,219$).

Tabel 5.11 Kesesuaian bronkoskopi dan CT scan torak dalam menentukan keganasan (63 pasien)

Pemeriksaan	Histopatologi							
	Keganasan				Bukan Keganasan			
	Sesuai		Tidak Sesuai		Sesuai		Tidak Sesuai	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Bronkoskopi	56	88,9	6	9,5	0	0	1	1,6
CT scan torak	54	85,7	4	6,3	2	3,2	3	4,8

Dari hasil analisis tersebut dapat disimpulkan bahwa akurasi bronkoskopi meningkat apabila dilakukan pemeriksaan *washing*, *brushing*, dan biopsi; tetapi akan menurun kalau tidak dilakukan biopsi. Untuk CT scan torak akurasinya hampir sama, baik tidak adanya biopsi maupun ada biopsi pada bronkoskopi. Tidak ada kesesuaian antara pemeriksaan bronkoskopi dengan CT scan torak dalam menentukan keganasan apabila tidak dilakukan biopsi pada bronkoskopi, tapi apabila dilakukan biopsi maka terdapat kesesuaian hasil antara pemeriksaan bronkoskopi dengan CT scan torak.



BAB 6**PEMBAHASAN****6.1 Hasil Pemeriksaan Bronkoskopi Serat Optik, CT Scan Torak, dan Histopatologi**

Penelitian ini melakukan pengamatan retrospektif terhadap nilai diagnostik dari pemeriksaan bronkoskopi serat optik dalam menegakkan diagnosis kanker paru. Berdasarkan data dari rekam medis maupun status tumor di RSUD Saiful Anwar Malang, didapatkan 85 pasien yang menjalani pemeriksaan bronkoskopi serat optik, CT scan torak, dan histopatologi di tahun 2017. Semua pemeriksaan bronkoskopi serat optik yang dilakukan meliputi pemeriksaan *washing*, *brushing*, dan dengan atau tanpa biopsi.

Didapatkan pasien yang menjalani pemeriksaan bronkoskopi serat optik dengan hasil mengesankan peradangan sebanyak 23 orang atau 27% dari 85 pasien. Sedangkan yang hasilnya mengesankan keganasan adalah sebanyak 62 orang atau 73% dari 85 orang. Pada penelitian ini nilai sensitifitas pemeriksaan bronkoskopi serat optik dalam menemukan keganasan adalah sebesar 75% dan spesifisitasnya adalah sebesar 40%. Nilai ini didapatkan pada pemeriksaan bronkoskopi serat optik yang dilakukan dengan pemeriksaan *brushing*, *washing*, dan dengan atau tanpa biopsi pada 85 pasien.

Dalam penelitian NELSON, dilakukan uji coba secara prospektif untuk mengevaluasi nilai diagnostik bronkoskopi konvensional. Sensitivitas keseluruhan adalah 13,5%, dan nilai prediksi positif adalah 47,6%. Sensitivitasnya hanya 8,3% jika terbatas pada nodul yang mencurigakan yang

terdeteksi CT scan. Dari semua kanker yang terdeteksi dalam kerangka waktu penelitian tersebut, 4,5% diidentifikasi oleh bronkoskopi saja dan tidak terlihat pada CT scan (Westeinde *et al*, 2012).

Untuk penyakit keganasan, sensitivitas bronkoskopi dengan panduan CT scan (*CT scan guided bronchoscopy*) sebesar 71% jika dibandingkan bronkoskopi konvensional sebesar 76% ($p=1,0$). Nilai prediksi negatif sebesar 43% untuk bronkoskopi konvensional dan 44% untuk bronkoskopi dengan panduan CT scan. Spesifisitas sebesar 100%. Akurasi diagnostik tidak berbeda antara bronkoskopi konvensional dengan yang panduan CT scan ($p=1,0$). Secara keseluruhan, sensitivitas lebih rendah signifikan untuk lesi berukuran lebih kecil (<3 cm, 33%; >3 cm, 88%; $p=0,004$) (Ost *et al*, 2008).

Dalam penelitian *nonscreening*, sensitivitas bronkoskopi konvensional bervariasi dari 51% hingga 76%, yang jauh lebih tinggi daripada 13,5% dalam uji coba NELSON. Hal ini dapat dijelaskan oleh fakta bahwa dalam penelitian ini, hanya 2,8% dari nodul yang berukuran >30 mm, sedangkan dalam penelitian *nonscreening*, ukuran berkisar antara 48 hingga 72 mm. Juga ditemukan lebih sedikit kelainan endobronkial (7,3% vs 8% -64%). Baik ukuran nodul dan visibilitas endobronkial ternyata menjadi prediktor independen untuk hasil diagnostik yang tinggi dalam penelitian ini (Ost *et al*, 2008; Roth *et al*, 2008; Reichenberger *et al*, 2009; Baaklini *et al*, 2000; Chhajed *et al*, 2005).

Pada penelitian ini, pemeriksaan CT scan torak dilakukan terhadap 85 pasien. Nilai diagnostik CT scan torak dengan hasil diagnosis akhir berdasarkan pemeriksaan histopatologi mempunyai nilai sensitivitas sebesar 93% dan nilai spesifisitas sebesar 30%. Hal ini berarti dalam penelitian ini CT scan torak bisa menentukan hasil bacaan kanker paru adalah benar-benar kanker paru berdasarkan histopatologi sebagai gold standard adalah sebesar 93%. Nilai ini lebih tinggi jika dibandingkan dengan nilai sensitivitas bronkoskopi serat

optik. Namun nilai spesifisitas CT scan torak (30%) tidak jauh berbeda dengan nilai spesifisitas bronkoskopi serat optik (40%), di mana nilai spesifisitas CT scan torak adalah lebih rendah. Untuk akurasi ternyata CT scan torak mempunyai akurasi yang lebih tinggi (86%) jika dibandingkan bronkoskopi serat optik (71%).

Bahwa sensitifitas maupun spesifisitas CT scan torak meskipun tinggi namun tidak sampai 100%, hal ini disebabkan karena yang menjadi baku emas diagnosis kanker paru adalah pemeriksaan histopatologi, dan CT scan torak tidak bisa menentukan jenis sel tersebut apakah ganas atau tidak. Dan untuk di RSU dr. Saiful Anwar, terutama pasien yang dirawat di kelas non-paviliun, membutuhkan waktu yang lama, kurang lebih 2-3 bulan, untuk bisa mendapatkan jadwal pemeriksaan CT scan torak.

Pada tahun 1985 Colice et al melaporkan bahwa CT scan cukup akurat dalam memprediksi abnormalitas saluran napas dengan nilai sensitifitas 63%-85% dan nilai spesifisitas 61%-77%. Penelitian oleh Mayr et al terhadap 142 pasien dengan suspek tumor endobronkial menunjukkan sensitivitas CT scan torak sebesar 91-94% dan spesifisitas sebesar 99% dalam diagnosis lumen bronkial normal atau sempit. Mereka merekomendasikan CT scan sebelum bronkoskopi pada pasien yang dicurigai karsinoma di foto torak untuk memandu operator bronkoskopi dan pada mereka yang dengan foto torak dan FOB yang normal atau meragukan jika masih dicurigai adanya tumor bronkus secara klinis (Mayr et al, 2009; Fleiter et al, 2007).

Laroche et al melakukan penelitian prospektif dari penggunaan CT scan sebelum FOB pada semua pasien yang diduga karsinoma endobronkial dan dampaknya pada manajemen berikutnya. Hasilnya menunjukkan bahwa CT scan sebelum bronkoskopi menguntungkan pasien dalam beberapa cara. Sejumlah kecil (7%) menghindari kebutuhan untuk pemeriksaan invasif karena CT scan normal atau dianggap diagnostik. Ketika bronkoskopi dilakukan, diagnosis lebih

Sedangkan yang didiagnosis bukan keganasan dan ternyata memang hasil histopatologinya bukan keganasan hanya sebanyak 4 pasien.

Terhadap 22 pasien yang tidak dilakukan biopsi ketika bronkoskopi kemungkinan alasannya adalah hasil pemeriksaan bronkoskopi mengesankan peradangan, tidak ditemukan adanya massa intralumen, massa intralumen yang terdeteksi oleh CT scan torak ternyata letaknya tidak terjangkau oleh scope bronkoskopi, atau berhubungan dengan faktor operator.

Kanemoto *et al* secara retrospektif mengevaluasi nilai diagnostik bronkoskopi pada populasi penelitian yang dipilih di mana 108 nodul paru yang mencurigakan telah terdeteksi dengan screening massal (foto torak atau CT scan torak). Semua nodul adalah <20 mm, dan 42% bersifat ganas berdasarkan bronkoskopi atau biopsi paru yang dipandu oleh fluoroskopi. Kelemahan dari penelitian tersebut adalah bias seleksi populasi penelitian dan tidak adanya standar emas untuk hasil bronkoskopi. Akibatnya, para peneliti tidak dapat memberikan data tentang kinerja diagnostik bronkoskopi dalam program screening ini (Kanemoto *et al*, 2008).

Menurut pedoman saat ini, bronkoskopi hanya disarankan untuk evaluasi nodul dengan air bronchogram tanpa posisi standar dalam pemeriksaan rutin nodul paru yang mencurigakan. Meskipun tidak dievaluasi apakah adanya air bronchogram meningkatkan hasil diagnostik bronkoskopi, hasilnya jelas menunjukkan bahwa karena sensitivitas dan nilai prediksi negatifnya yang sangat rendah, bronkoskopi tidak dibenarkan untuk mengevaluasi nodul paru yang mencurigakan yang terdeteksi oleh CT scan. Meskipun penggunaan teknik screening bronkus yang lebih canggih belum direkomendasikan oleh ACCP, dipercaya bahwa *electromagnetic-navigated bronchoscopy* atau *peripheral endobronchial ultrasound-guided bronchoscopy* mungkin memainkan peran dalam waktu dekat untuk evaluasi jenis nodul yang lebih kecil karena

sensitivitasnya yang lebih tinggi untuk lesi perifer, berkisar antara 59%-74% untuk *electromagnetic-navigated bronchoscopy* dan antara 49%-80% untuk *peripheral endobronchial ultrasound-guided bronchoscopy*. Selain itu, *ultrathin bronchoscopy* mungkin memainkan peran di masa depan dalam diagnostik nodul paru perifer (Gould *et al*, 2007; Beigelman-Aubry *et al*, 2007; Ost *et al*, 2003; Eberhardt *et al*, 2007; Chung *et al*, 2007; Herth *et al*, 2002).

Karena kinerja diagnostik yang kurang dari bronkoskopi konvensional, tidak direkomendasikan bronkoskopi konvensional dilakukan rutin untuk pasien dengan hasil tes positif, meskipun bronkoskopi mendeteksi 4,5% lebih banyak kanker yang secara radiologis tersembunyi pada pemeriksaan CT scan. Hanya sepertiga dari temuan tersebut yang *early stage* dan sesuai untuk terapi kuratif. Masih menjadi perdebatan berapa persentase kanker paru yang terlewat dari pemeriksaan yang dapat diterima. Hal tersebut tergantung pada pengaturan, screening kanker paru, atau praktik sehari-hari. Dalam uji screening kanker paru, sejumlah besar subjek, bahkan jika hanya melibatkan yang hasil screeningnya positif, mereka akan terpapar pemeriksaan invasif yang melibatkan faktor biaya, morbiditas, dan kecemasan pasien (Gould *et al*, 2007; Cazzadori *et al*, 2004; McWilliams *et al*, 2006).

Pada penelitian ini, ketika analisis statistik dilakukan hanya pada 63 pasien yang menjalani pemeriksaan bronkoskopi serat optik dengan *brushing*, *washing*, dan biopsi (22 pasien tidak dilakukan biopsi), didapatkan peningkatan nilai diagnostik baik pada pemeriksaan bronkoskopi serat optik maupun CT scan torak. Nilai sensitivitas bronkoskopi serat optik naik menjadi 98% sedangkan nilai sensitivitas CT scan torak hampir sama menjadi 95%. Nilai akurasi bronkoskopi serat optik juga naik menjadi 89%, sementara akurasi CT scan torak hampir sama yaitu 89%.

Manfaat bronkoskopi sebagai pelengkap untuk screening CT scan dengan diagnosis kanker paru yang bertambah sebesar 4,5% adalah terlalu kecil. Hanya 38% dari kanker yang tidak tampak secara radiologis ini yang kondisinya stadium I. Alasan bahwa 8 kanker yang terdeteksi oleh bronkoskopi dalam penelitian ini namun tidak terlihat oleh CT scan, hanya karena sebagian penggunaan teknik CT scan dosis rendah pada salah 1 dari 8 kanker ini, dan ternyata lesi terlihat pada CT scan dosis standar yang dilakukan kemudian pada pasien dengan hasil screening positif. Peneliti lain melaporkan bahwa hanya antara 1%-5% dari tumor yang tidak tampak pada CT scan yang bisa terdeteksi oleh bronkoskopi konvensional, sedangkan 18% terdeteksi oleh bronkoskopi autofluoresens. Teknik diagnostik tambahan, seperti *brushing* dan biopsi, sebaiknya hanya diterapkan untuk mengevaluasi tumor endobronkial yang terlihat. Dalam penelitian ini sensitivitas *brushing* dan biopsi adalah >80% (Gould *et al*, 2007; Cazzadori *et al*, 2004; McWilliams *et al*, 2006).

6.2 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yang akhirnya dapat menimbulkan bias. Keterbatasan penelitian ini antara lain:

1. Beberapa subjek pada penelitian ini memiliki lokasi tumor paru di perifer, di mana bronkoskopi konvensional yang digunakan pada penelitian ini memiliki keterbatasan dalam mendeteksi lesi yang letaknya perifer.
2. Tidak semua pasien yang menjalani pemeriksaan bronkoskopi serat optik dilakukan biopsi, sehingga nilai diagnostik bronkoskopi tidak terlalu tinggi.
3. Adanya kemungkinan perbedaan dalam interpretasi hasil bronkoskopi serat optik dan keterampilan operator bronkoskopi, sehingga terdapat perbedaan pada pasien ada yang dibiopsi dan ada yang tidak.

4. Sebagian besar waktu pelaksanaan CT scan torak dilakukan setelah bronkoskopi, sehingga tidak bisa memberikan informasi mengenai lokasi tumor/lesi, di mana informasi tersebut berguna pada saat dilakukan bronkoskopi untuk menentukan lokasi dilakukan biopsi, brushing, dan washing.



BAB 7

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

1. Pada 85 subjek penelitian yang dilakukan *brushing*, *washing*, dan dengan atau tanpa biopsi, sensitifitas bronkoskopi serat optik adalah 75% dan spesifisitasnya adalah 40%. Nilai prediksi positif adalah 90%. Nilai prediksi negatif adalah 17%. Nilai akurasi bronkoskopi adalah 71%.
2. Pada 63 subjek penelitian yang dilakukan *brushing*, *washing*, dan biopsi, sensitifitas bronkoskopi serat optik adalah 98% dan spesifisitasnya adalah 0%. Nilai prediksi positif adalah 90%. Nilai prediksi negatif adalah 0%. Nilai akurasi bronkoskopi adalah 89%.
3. Pada 85 subjek penelitian yang dilakukan *brushing*, *washing*, dan dengan atau tanpa biopsi, sensitifitas CT scan torak adalah 93% dan spesifisitasnya adalah 30%. Nilai prediksi positif adalah 91%. Nilai prediksi negatif adalah 38%. Nilai akurasi CT scan torak adalah 86%.
4. Pada 63 subjek penelitian yang dilakukan *brushing*, *washing*, dan biopsi, sensitifitas CT scan torak adalah 95% dan spesifisitasnya adalah 33%. Nilai prediksi positif adalah 93%. Nilai prediksi negatif adalah 40%. Nilai akurasi CT scan torak adalah 89%.
5. Tidak ada kesesuaian antara pemeriksaan bronkoskopi dengan CT scan torak dalam menentukan keganasan apabila tidak dilakukan biopsi pada bronkoskopi, tapi apabila dilakukan biopsi maka terdapat kesesuaian hasil antara pemeriksaan bronkoskopi dengan CT scan torak.

6. Bronkoskopi memiliki sensitifitas yang lebih tinggi apabila dilakukan pada tumor paru endobronkial dan dilakukan pemeriksaan *brushing*, *washing*, dan biopsi.

7.2 Saran

1. Bronkoskopi menjadi alat diagnostik pertama jika dicurigai adanya tumor paru yang terletak sentral.
2. Pemeriksaan bronkoskopi pada kasus suspek kanker paru sebaiknya dilakukan biopsi + *brushing* + *washing*, terutama dengan gambaran yang mencurigakan keganasan endobronkial.
3. Perlu adanya persamaan pemahaman tiap operator mengenai pertimbangan lokasi dan kondisi dilakukan biopsi dengan bronkoskopi, baik *forceps biopsy* maupun *transbronchial needle aspiration*, pada suspek kanker paru endobronkial atau letak sentral.
4. Dilakukan pemeriksaan CT scan torak lebih cepat atau terlebih dahulu pada suspek kanker paru sebelum dilakukan pemeriksaan bronkoskopi, untuk memberikan informasi tambahan kepada operator bronkoskopi dalam memandu mencapai lesi target.

DAFTAR PUSTAKA

Andolfi M, Potenza R, Capozzi R, et al. 2016. *The role of bronchoscopy in the diagnosis of early lung cancer*. Journal of Thoracic Disease 2016;8(11): 3329-3337.

Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, et al. 2000. *Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules*. Chest, 2000;117(4):1049-1054.

Bose S, Ghatol A, Eberlein M, et al. 2013. *Ultrathin bronchoscopy in the diagnosis of peripheral cavitory lung lesions*. Journal of Bronchology Intervention Pulmonology 2013;20:16-170.

Brambilla E, Lantuejoul S. 2008. *Histopathology of lung tumors*. Textbook of Lung Cancer 2nd. Edited by Heine Hansen. Informa Healthcare United Kingdom: 61-74.

Cazzadori A, Di Pewrri G, Marocco S, et al. 2004. *Staging bronchoscopy in the preoperative assessment of a solitary nodule*. Chest, 2004;106(2):653.

Chhajed PN, Bernasconi M, Gambazzi, et al. 2005. *Combining bronchoscopy and positron emission tomography for the diagnosis of the small pulmonary nodule <3 cm*. Chest, 2005;128(5):3558-3564.

Colt HG, Murgu SD. 2010. *Interventional bronchoscopy from bench to bedside: new techniques for early lung cancer detection*. California USA: Department of Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine, University of California School of Medicine. Clin Chest Med 2010;31: 29-37.

Dale CR, Madtes DK, Fan VS, et al. 2012. *Navigational bronchoscopy with biopsy versus computed tomography-guided biopsy for the diagnosis of a solitary pulmonary nodule*. Washington: Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Washington. J Bronchol Intervent Pulmonol 2012;19:294-303.

Fishman A, Elias JA, Grippi M, et al. 2008. *Fishman's pulmonary diseases and disorders, 4th Ed*. McGraw-Hill Companies.1799-1946.

Fleiter T, Merkle EM, Aschoff AJ, et al. 2007. *Comparison of real-time virtual and fiberoptic bronchoscopy in patients with bronchial carcinoma: opportunities and limitations*. AJR 200;169:1591-1595.

Herth FJF. 2011. *Bronchoscopic techniques in diagnosis and staging of lung cancer*. Heidelberg, Germany: Department Pneumology and Critical Care Medicine Thoraxklinik, University of Heidelberg. *Breathe* 2011;7(4): 325-334.

Hung J, Lam S, LeRiche JC, et al. 2001. *Autofluorescence of normal and malignant bronchial tissue*. *Lasers Surg Med* 2001;11:99-105.

Ikeda N, Hayashi A, Iwasaki K, et al. 2007. *Comprehensive diagnostic bronchoscopy of central type early stage lung cancer*. *Lung Cancer* 2007;56:295-302.

Iwano S, Imaizumi K, Okada T, et al S. 2009. *Virtual bronchoscopy-guided transbronchial biopsy for aiding the diagnosis of peripheral lung cancer*. Japan: Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine. *European Journal of Radiology* 2011;79: 155-159.

Jiang J, Browning R, Lechtzin N, et al. 2014. *TBNA with and without EBUS: a comparative efficacy study for the diagnosis and staging of lung cancer*. *J Thorac Dis* 2014;6:416-20.

Jusuf A, Hudoyo A, Andriani R, dkk. 2017. *Diagnosis kanker paru: dasar-dasar diagnosis kanker paru*. Edisi I. Universitas Indonesia (UI-Press). Jakarta. 127-129.

Kanemoto K, Satoh H, Ishikawa H, et al. 2008. *Diagnostic procedures for small pulmonary nodules detected by mass-screening*. *Anticancer Res*, 2008;28(5B):3153-3155.

Katherine S. 2013. *Chapter 19 Fiberoptic and flexible endoscopic: aided techniques*. Benumof and Hagberg's Airway Management, Third Edition. p: 365-411.

Laroche C, Fairbairn I, Moss H, et al. 2000. *Role of computed tomographic scanning of the thorax prior to bronchoscopy in the investigation of suspected lung cancer*. Cambridge, UK: Thoracic Oncology Unit, Papworth and Addenrooke's NHS Trusts. *Thorax* 2000;55:359-363.

Li W, Wang D, Zhao Y, et al. 2017. *Comparative analysis for diagnostic yield of small cell lung cancer y cytology and histology during the same ronchosopic procedure*. Elsevier Inc. *Clinical Lung Cancer* 2017: 1-5.

Mayr B, Ingrisch H, Haussinger K, et al. 2009. *Tumors of the bronchi: role of evaluation with CT*. *Radiology* 2009;172:647-652.

Mazzone PJ, Obuchowski N, Phillips M, et al. 2013. *Lung cancer screening with computer aided detection chest radiography: design and results of a randomized controlled trial*. *PLoS ONE* 8(3): e59650.

McWilliams AM, Mayo JR, Ahn MI, et al. 2006. *Lung cancer screening using multi-slice thin-section computed tomography and autofluorescence bronchoscopy*. J Thorac Oncol, 2006;1(1):61-68.

Michael S, Kent J, Wizorek D, et al. 2008. *Interventional bronchoscopy for the management of airway obstruction*. Chapter 18; p 88-86.

Muers MF, Robertson RJH. 2000. *Diagnosis of lung cancer: FOB before CT or CT before FOB?* 2000. Leeds, UK: Department of Respiratory Medicine & Diagnostic Radiology. Thorax 2000;55: 350-351.

Naidich DP, Lee JJ, Garay SM, et al. 2007. *Comparison of CT and fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of bronchial disease*. AJR 2007;148:1-7.

Ost D, Shah R, Anasco E, et al. 2008. *A randomized trial of CT fluoroscopic-guided bronchoscopy vs conventional bronchoscopy in patients with suspected lung cancer*. Chest 2008;134: 507-513.

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI). 2016. *Kanker Paru (Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil): Pedoman Diagnosis dan Penatalaksanaan di Indonesia*. Hal: 1-50.

Purandare NC, Rangarajan V. 2015. *Imaging of lung cancer: Implications on staging and management*. Indian J Radiol Imaging 2015;25:109-20.

Pyng L, Tamm M, Chhajed PN. 2004. *Advances in bronchoscopy*. Therapeutic Bronchoscopy. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Singapore General Hospital. Revised: 21.9.2004; 22-44.

Rasmin M, Rogayah R, Wihastuti R, dkk. 2001. *Bronkoskopi: Diagnostik dan Terapi*. Bagian Pulmonologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; hal: 22.

Reichenberger F, Weber J, Tamm M, et al. 2009. *The value of transbronchial needle aspiration in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions*. Chest, 2009;116(3):704-708.

Roth K, Hardie JA, Andreassen AH, et al. 2008. *Predictors of diagnostics yield in bronchoscopy: a retrospective cohort study comparing different combinations of sampling techniques*. BMC Pulm Med 2008;8:2.

Shibuya K, Hoshino H, Chiyo M, et al. 2002. *Subepithelial vascular patterns in bronchial dysplasias using a high magnification bronchovideoscope*. Thorax 2002;57:902-907.

Shibuya K, Nakajima T, Fujiwara T, et al. 2010. *Narrow band imaging with high-resolution bronchovideoscopy: a new approach for visualizing angiogenesis in squamous cell carcinoma of the lung*. Lung Cancer 2010;69: 194-202.

Sun J, Garfield DH, Lam B, et al. 2011. *The value of autofluorescence bronchoscopy combined with white light bronchoscopy compared with white light alone in the diagnosis of intraepithelial neoplasia and invasive lung cancer: a meta analysis*. J Thorax Oncol 2011;6:1336-1344.

Tsuboi M, Hayashi A, Ikeda N, et al. 2005. *Optical coherence tomography in the diagnosis of bronchial lesions*. Lung Cancer 2005;49:387-394.

Tsushima K, Sone S, Hanaoka T, et al. 2005. *Comparison of bronchoscopic diagnosis of peripheral pulmonary nodule under fluoroscopic guidance with CT guidance*. Respiratory Medicine 2006;100: 737-745.

Wahidi MM, Herth FJ, Ernst A. 2007. *State of the art: interventional pulmonology*. Chest 2007;131:261-74.

Westeinde SC, Horeweg N, Vernhout R.M, et al. 2012. *The role of conventional bronchoscopy in the workup of suspicious CT scan screen-detected pulmonary nodules*. Chest 2012;142(2): 377-384.

Yamada G, Shijubo N, Kitada J, et al. 2008. *Decreased subepithelial microvasculature observed by high magnification bronchovideoscope in the large airways of smokers*. Intern Med 2008;47:1579-1583.

