

**HUBUNGAN FAKTOR RISIKO DENGAN KESINTASAN
KANKER PARU JENIS KARSINOMA BUKAN SEL KECIL
STADIUM LANJUT**

***RELATIONSHIP OF RISK FACTORS WITH ADVANCED STAGE NON-
SMALL CELL LUNG CANCER SURVIVAL***

IKHSAN BUDI

C185181002



**DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**HUBUNGAN FAKTOR RISIKO DENGAN KESINTASAN
KANKER PARU JENIS KARSINOMA BUKAN SEL KECIL
STADIUM LANJUT**

***RELATIONSHIP OF RISK FACTORS WITH ADVANCED STAGE NON-
SMALL CELL LUNG CANCER SURVIVAL***

Tesis

Diajukan sebagai salah satu syarat memperoleh gelar :

DOKTER SPESIALIS 1

Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Disusun dan diajukan oleh

**IKHSAN BUDI
C185181002**

Kepada

**DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

TESIS
HUBUNGAN FAKTOR RISIKO DENGAN KESINTASAN KANKER
PARU JENIS KARSINOMA BUKAN SEL KECIL STADIUM LANJUT

IKHSAN BUDI

C185181002

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 19 Mei 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan



Menyetujui

Pembimbing Utama

dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR
NIP: 19770715 2006604 1 012

Pembimbing Pendamping

Dr.dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD, K-P
NIP: 19701119 2005011 1 002

Ketua Program Studi
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K)
NIP: 19720617 2000 12 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M. Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK
NIP:19671103 199802 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Hubungan Faktor Risiko dengan Kesintasan Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil Stadium Lanjut" adalah benar karya saya dengan arahan komisi pembimbing (dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR sebagai pembimbing utama, serta Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD, K-P sebagai pembimbing pendamping). Karya Ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 18 Mei 2022

Yang menyatakan



dr. Ikhsan Budi

NIM : C185181002

KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala karena rahmat dan Hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan usulan penelitian ini. Penulisan usulan penelitian ini dilakukan untuk memenuhi syarat dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Tahap 1 pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, maka sulit untuk menyelesaikan usulan penelitian ini. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K), FAPSR sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis dalam penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
2. Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD, K-P sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.

Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kami sampaikan kepada Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K), Dr. dr. M. Harun Iskandar , Sp.P(K). Sp.PD. K-P, dan dr. Nurjannah Lihawa, Sp.P(K) sebagai Tim Penguji yang tidak jemu-jemunya memberikan saran, masukan dan koreksi demi kesempurnaan penelitian dan penyusunan tesis ini.

Perkenankan pula saya menyampaikan penghargaan terima kasih yang setinggi tingginya kepada :

1. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A, selaku Rektor Unhas sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan di Universitas Hasanuddin, dan Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc, selaku Rektor Unhas saat ini.
2. Prof. dr. Budu M, Ph.D, Sp.M(K), M.Med. Ed, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Unhas sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter

Spesialis FK Unhas, dan Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD-KGH, Sp.GK(K) selaku Dekan FK Unhas saat ini.

3. dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran Unhas yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas.
4. Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P(K), sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas sebelumnya, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas, dan dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K), FAPSR sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas saat ini.
5. Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K) sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas sebelumnya, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas, dan Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), FISR sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas saat ini.
6. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada staf pengajar Dr. dr. Jamaluddin Madolangan, Sp.P(K), FAPSR, dr. Edward Pandu Wiriansyah, Sp.P(K), dr. Bulkis Natsir, Sp.P(K), dr. Sitti Nurisyah, Sp.P(K), dr. Harry Akza Putrawan, Sp.P(K) atas segala bimbingan dan pengarahan yang sangat berguna selama penulis mengikuti pendidikan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas.
7. Staf Administrasi dan Rekan-Rekan PPDS Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
8. dr. Joko Hendarto, M.Biomed, Ph.D atas bimbingan dan analisis statistik pada penelitian kami.

9. Orang tua, istri, anak dan keluarga besar yang telah memberikan dukungan moral maupun material serta teman-teman yang telah banyak membantu dalam penyelesaian tesis ini.
10. Kepada Saudara/saudari, kerabat dan sahabat yang namanya tidak sempat saya tuliskan satu demi satu namun telah banyak membantu dan memberi dukungan selama mengikuti pendidikan dan atau melaksanakan penelitian hingga selesainya tesis ini, kami ucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi tingginya.

Tesis ini masih jauh dari sempurna, oleh karena itu penulis sangat mengharapkan masukan, saran dan perbaikan terhadap tesis ini. Penulis pun menyampaikan permohonan maaf yang tulus kepada semua pihak atas segala kekhilafan dan kesalahan yang diperbuat. Semoga ilmu yang penulis dapat selama proses pendidikan dapat bermanfaat untuk sesama dan semoga Allah Subhanahu Wa Ta'ala mencurahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, 18 Mei 2022

Penulis

DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	i
KATA PENGANTAR	ii
.....	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL DAN GRAFIK	x
ABSTRAK	xi
ABSTRACT	xii
BAB I	1
PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Hipotesis Penelitian	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
1.5.1 Bagi Peneliti	5
1.5.2 Bagi Institusi	5
BAB 2	6
TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Definisi	6
2.2 Epidemiologi	7
2.3 Faktor Risiko	8
2.3.1 Faktor Genetik	8
2.3.2 Merokok Tembakau	10
2.3.3 Jenis Rokok Tembakau Lainnya	13
2.3.4 Rokok elektrik	14
2.3.5 Perokok Pasif atau <i>Environmental Tobacco Smoke</i> (ETS) ...	15

2.3.6	Tidak Pernah Merokok (<i>Never smoker</i>).....	16
2.3.7	Polusi Udara	17
2.3.8	Diet.....	18
2.3.9	Ras dan Etnik.....	20
2.3.10	Usia.....	21
2.3.11	Pajanan Radon	22
2.3.12	Pajanan di Lingkungan Kerja.....	25
2.3.13	Penyakit Paru Kronis	26
2.3.14	Infeksi.....	28
2.4	Patogenesis.....	31
2.5	Gejala Klinik.....	37
2.6	Diagnosis.....	39
2.6.1	Anamnesis	39
2.6.2	Pemeriksaan Fisis	39
2.6.3	Pemeriksaan Tumor Marker	40
2.6.4	Pemeriksaan Radiologi.....	42
2.6.5	Pemeriksaan Histopatologi.....	43
2.6.6	Klasifikasi Histopatologi	44
2.6.7	Klasifikasi Berdasarkan Stage.....	45
2.7	Kesintasan KPKBSK	47
2.8	Kerangka Teori	46
2.9	Kerangka Konsep	47
BAB III.....		48
METODE PENELITIAN		48
3.1	Desain Penelitian.....	48
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian	48
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian	48
3.3.1	Populasi Target.....	48
3.3.2	Populasi Terjangkau	48
3.3.3	Sampel Penelitian.....	49
3.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	49
3.4.1	Kriteria Inklusi	49

3.4.2	Kriteria Eksklusi	49
3.5	Teknik Pengambilan Sampel.....	50
3.6	Definisi Operasional	50
3.7	Cara Kerja	53
3.7.1	Pengumpulan Data	53
3.7.1.1	Subjek.....	53
3.7.2	Cara Penelitian	53
3.8	Alur Penelitian	54
3.9	Pengolahan Data.....	54
3.9.1	Pengolahan Data Kuantitatif	54
3.10	Analisis Data.....	55
3.10.1	Analisis Data Kuantitatif	55
3.11	Penyajian Data	55
3.12	Interpretasi Data	56
3.13	Pelaporan	56
3.14	Organisasi Penelitian	56
3.15	Etika Penelitian.....	56
BAB IV	57
HASIL PENELITIAN	57
4.1	Karakteristik Pasien.....	57
4.2	Analisis Faktor Risiko KPKBSK dan Jenis Sitologi/Histologi KPKBSK	61
4.3	Analisis Kesintasan (Kaplan-Meier)	63
4.3.1	Faktor Risiko dan Resintasan	63
4.3.2	Jenis Sitologi/histologi dan Kesintasan.....	68
4.3.3	Stadium dan Kesintasan	69
4.3.4	Kategori Pengobatan dan Kesintasan	69
BAB V	71
PEMBAHASAN	71
5.1	Usia.....	71
5.2	Jenis Kelamin	72
5.3	Suku.....	73

5.4	Alamat Tempat Tinggal, Polusi Udara di Tempat Tinggal dan Jenis Lantai Rumah.....	74
5.5	Pekerjaan	75
5.6	Merokok.....	76
5.7	Riwayat Kanker pada Keluarga.....	78
5.8	Riwayat Penyakit Paru Kronis	78
5.9	Jenis Sitologi/histologi dan Kesintasan.....	79
5.10	Stadium dan Kesintasan	79
5.11	Kategori Pengobatan dan Kesintasan.....	80
5.12	Keterbatasan Penelitian	81
BAB VI		82
RINGKASAN, KESIMPULAN DAN SARAN		82
6.1	RINGKASAN	82
6.2	KESIMPULAN	83
6.3	SARAN	83
DAFTAR PUSTAKA.....		84
DATA LAMPIRAN.....		92

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Sel Asal dan Karakteristik Perubahan Berdasarkan Jenis Histologi Kanker Paru

Gambar 2. Mekanisme Immunologi pada Kanker Paru

Gambar 3. Patogenesis kanker paru

DAFTAR TABEL DAN GRAFIK

Tabel 1. Tampilan Umum Berdasarkan Skala Karnofsky dan WHO

Tabel 4.1.1 Karakteristik dasar subjek penelitian 59

Tabel 4.1.2 Karakteristik KPKBSK 60

Tabel 4.2.1 Faktor Risiko KPKBSK dan Jenis Sitologi/Histologi KPKBSK

Tabel 4.3.1 Faktor Risiko dan Kesintasan

Tabel 4.3.2 Jenis Sitologi/histologi dan Kesintasan

Tabel 4.3.3 Jenis Sitologi/histologi dan Kesintasan

Tabel 4.3.4 Kategori Pengobatan dan Kesintasan

Grafik 1. Kurva Kaplan-Meier Kategori Usia Terhadap Kesintasan

Grafik 2. Kurva Kaplan-Meier Kategori Jenis Kelamin Terhadap Kesintasan

Grafik 3. Kurva Kaplan-Meier Kategori Suku Terhadap Kesintasan

Grafik 4. Kurva Kaplan-Meier Jenis Lantai Terhadap Kesintasan

Grafik 5. Kurva Kaplan-Meier Jenis Rokok Terhadap Kesintasan

Grafik 6. Kurva Kaplan-Meier Kategori IB Terhadap Kesintasan

Grafik 7. Kurva Kaplan-Meier Perokok Pasif Terhadap Kesintasan

Grafik 8. Kurva Kaplan-Meier Risiko Pekerjaan Terhadap Kesintasan

Grafik 9. Kurva Kaplan-Meier Jenis Sitologi/Histologi Terhadap Kesintasan

Grafik 10. Kurva Kaplan-Meier Kategori Stadium Terhadap Kesintasan

Grafik 11. Kurva Kaplan-Meier Kategori Pengobatan Terhadap Kesintasan

ABSTRAK

Nama : Ikhsan Budi
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Judul : Hubungan Faktor Risiko dengan Kesintasan Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil Stadium Lanjut

Latar Belakang : Kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) merupakan tipe paling umum dari kanker paru. Faktor risiko kanker paru antara lain merokok, faktor genetik, penyakit paru kronik, infeksi paru, pajanan radon, polusi udara, pajanan zat karsinogenik di tempat kerja dan faktor risiko lainnya. Signifikansi dari masing-masing faktor risiko ini berbeda menurut jenis kelamin, ras dan wilayah di negara tertentu. Penelitian dilakukan untuk menilai analisis faktor risiko dan kesintasan pasien KPKBSK.

Metode : *Cross sectional* dan analisis *survival*, pasien yang menjalani proses diagnostik dan pengobatan di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari 2017- Desember 2019. Anamnesis faktor risiko dan kesintasan melalui telepon dan data rekam medik pasien.

Hasil : Total subjek 100; laki-laki (64%), usia ≥ 45 tahun (84%), suku bugis (50%), asal kota Makassar (24%), Pekerjaan petani (27%). Perokok aktif 60%, jenis rokok filter (75%), Indeks Brinkman (IB) berat 51.6%. 40% subjek bukan perokok, 50% diantaranya perokok pasif. IB berat dan pekerjaan risiko tinggi berdasarkan tipe KPKBSK bermakna signifikan ($p = 0.02$ dan $p = 0.01$). Usia < 45 tahun *median survival* lebih baik dibanding usia ≥ 45 tahun (8 bulan dibandingkan 4 bulan), $p = 0.002$. Subjek mendapatkan EGFR-TKI memiliki *median survival* yang lebih baik yaitu 7 bulan, platinum doublet 6 bulan, tidak mendapatkan pengobatan 2 bulan, $p = <0.05$

Kesimpulan : Usia < 45 tahun memiliki *median survival* yang baik. Subjek yang mendapatkan TKI memiliki *median survival* yang lebih baik.

Kata Kunci : KPKBSK, Faktor Risiko, Kesintasan

ABSTRACT

Name : Ikhsan Budi
Study Program : Pulmonology and Respiratory Medicine
Title : Relationship of Risk Factors with Advanced Stage Non-Small Cell Lung Cancer Survival

Background : Non-small cell carcinoma (NSCLC) is the most common type of lung cancer. Risk factors for lung cancer include smoking, genetic factors, chronic lung disease, lung infections, radon exposure, air pollution, exposure to carcinogenic substances in the workplace and other risk factors. The significance of each of these risk factors differs by sex, race and region in a given country. The study was conducted to assess the analysis of risk factors and survival of NSCLC patients.

Methods : Cross sectional and survival analysis, patients undergoing diagnostic and treatment at Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar period January 2017-December 2019. Anamnesis of risk factors and survival by telephone and patient medical record data.

Results : Total subjects 100; male (64%), age 45 years (84%), Bugis ethnicity (50%), from Makassar (24%), Farmer (27%). Active smokers 60%, filter cigarette type (75%), Heavy Brinkman Index (BI) 51.6%. 40% of the subjects were non-smokers, 50% of them were passive smokers. Heavy BI and high risk occupation were significant on NSCLC type ($p = 0.02$ and $p = 0.01$). Age < 45 years, median survival was better than age ≥ 45 years (8 months versus 4 months), $p = 0.002$. Subjects receiving EGFR-TKI had a better median survival of 7 months, platinum doublet 6 months, did not receive treatment for 2 months, $p = <0.05$

Conclusion : Age < 45 years had a better median survival. Subjects who received TKI had a better median survival.

Keywords : NSCLC, Risk Factors, Survival

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker paru adalah penyebab kematian akibat kanker peringkat teratas di seluruh dunia, insidennya dilaporkan meningkat selama tiga dekade terakhir. Berdasarkan estimasi GLOBOCAN 2020, kanker paru menempati peringkat ke-2 kasus kanker terbanyak yang terdiagnosis sepanjang 2020 pada laki-laki dan perempuan (2.2 juta kasus baru) dengan 1.79 juta kematian.¹ Kanker paru di Indonesia menempati peringkat ke-3 setelah kanker payudara dan kanker serviks, dengan jumlah kasus baru 34.783 tahun 2020. Kanker paru merupakan kasus terbanyak pada laki-laki dan peringkat 3 terbanyak pada perempuan tetapi merupakan penyebab kematian utama pada laki-laki dan perempuan.¹

Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) merupakan jenis sel kanker paru terbanyak (85% dari seluruh kanker paru). Hasil penelitian melaporkan hanya 15% dari kasus kanker paru didiagnosis pada tahap awal. Kurang lebih 2/3 pasien kanker paru sudah dalam kondisi metastasis pada saat pertama kali didiagnosis.² Faktor risiko KPKBSK antara lain merokok, faktor genetik, penyakit paru kronik, infeksi paru, pajanan radon, polusi udara, pajanan zat karsinogenik di tempat kerja dan faktor risiko lainnya.³

Merokok merupakan faktor risiko utama KPKBSK. Berdasarkan data dari *The ASEAN Tobacco Control Atlas* (SEACTA) tahun 2014, Indonesia merupakan negara dengan prevalensi perokok terbanyak di Asia Tenggara.⁴ Asap tembakau mengandung sekitar 4000 zat kimia, dan sekitar 50 zat kimia merupakan karsinogen. Meskipun merokok diidentifikasi sebagai faktor risiko utama KPKBSK, namun sebagian pasien KPKBSK tidak pernah merokok. Beberapa faktor risiko dikaitkan dengan KPKBSK pada orang yang tidak pernah merokok seperti genetik, pajanan radon, pajanan zat karsinogenik di tempat kerja, polusi udara, penyakit paru kronik, infeksi paru.⁵

Riwayat keluarga menderita kanker paru dikaitkan dengan risiko KPKBSK pada beberapa penelitian. Keluarga tertentu memiliki hereditas dan kerentanan genetik bawaan untuk mengalami keganasan, ketidakstabilan genomik pada orang tertentu memicu terjadinya kanker paru.⁶ Di negara berkembang, inflamasi kronik seperti Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK) meningkatkan risiko KPKBSK. Selain itu infeksi paru seperti infeksi tuberkulosis paru juga meningkatkan risiko kejadian KPKBSK.⁷

Pajanan radiasi alam seperti pajanan radon meningkatkan risiko KPKBSK. Daerah dengan formasi geologi yang mengandung uranium alam yang cukup signifikan, seperti Kabupaten Mamuju, konsentrasi radon dalam ruangan rumah penduduk melampaui nilai ambang batas aman.⁸ Data di

Sulawesi Selatan secara umum konsentrasi *indoor* radon $\pm 50 \text{ Bq/m}^3$, kecuali kota Makassar relatif lebih tinggi ($69.38 \pm 4.91 \text{ Bq/m}^3$), namun nilai ini masih jauh dibawah ambang batas yang ditentukan yaitu 300 Bq/m^3 .⁹ Pengukuran konsentrasi radon di Gua Mimpi dan Gua Batu di Bantimurung, Kabupaten Maros menunjukkan nilai yang tinggi.¹⁰ Paparan zat karsinogenik di tempat kerja meningkatkan kejadian kanker paru. Karsinogen paru kerja yang paling penting dilaporkan seperti paparan asbes, silika, radon, logam berat dan hidrokarbon aromatik polisiklik.⁷

Bedasarkan literatur, kesintasan pasien KPKBSK dipengaruhi beberapa faktor antara, *performance status* (PS) pasien saat terdiagnosis, stadium, jenis histologi, penanda molekuler tumor seperti mutasi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), komorbid, status gizi, dan pengobatan. Namun kesintasan KPKBSK juga dapat dipengaruhi oleh faktor risiko seperti status merokok, jenis kelamin dan usia.¹¹

Meskipun paparan asap rokok, kerentanan genetik, polusi udara, paparan radon, infeksi paru, penyakit paru kronik dan jenis paparan pekerjaan tertentu telah diketahui sebagai faktor risiko utama dan dapat mempengaruhi kesintasan KPKBSK, namun signifikansi dari masing-masing faktor risiko ini berbeda menurut jenis kelamin, ras dan wilayah di negara tertentu. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian hubungan faktor risiko dengan kesintasan pasien KPKBSK stadium lanjut.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka diajukan rumusan masalah: bagaimanakah hubungan faktor risiko dengan kesintasan pasien KPKBSK stadium lanjut?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan faktor risiko dengan kesintasan KPKBSK stadium lanjut

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui distribusi KPKBSK stadium lanjut berdasarkan faktor sosiodemografi yang meliputi: umur, ras, jenis kelamin, pekerjaan dan tempat tinggal.
2. Mengetahui distribusi penderita KPKBSK stadium lanjut berdasarkan faktor risiko: riwayat merokok, riwayat keganasan dalam keluarga, riwayat PPOK, riwayat tuberkulosis paru, pajanan radon, polusi udara dan zat karsinogenik di tempat kerja.
3. Mengetahui jenis sel kanker paru dari hasil sitologi dan atau histopatologi.
4. Mengetahui distribusi penderita KPKBSK berdasarkan stadium.
5. Mengetahui distribusi proporsi penderita KPKBSK stadium lanjut berdasarkan penatalaksanaan.
6. Mengetahui hubungan faktor risiko dengan KPKBSK stadium lanjut.

7. Mengetahui hubungan faktor risiko dengan kesintasan KPKBSK stadium lanjut.

1.4 Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah :

Terdapat hubungan faktor risiko dengan kesintasan KPKBSK stadium lanjut.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bagi Peneliti

1. Sebagai sarana untuk melatih pola pikir dan membuat penelitian berdasarkan metode penelitian yang baik dan benar.
2. Sebagai sarana menerapkan dan memanfaatkan ilmu yang didapat selama pendidikan.

1.5.2 Bagi Institusi

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai faktor risiko dan kesintasan pasien KPKBSK stadium lanjut.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi

Kanker paru adalah tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus atau *bronchogenic carcinoma*. Berdasarkan konsep yang berkembang, kanker merupakan penyakit gen. Sebuah sel normal dapat menjadi sel kanker apabila oleh terjadi ketidakseimbangan antara fungsi onkogen dengan gen tumor *suppressor* dalam proses tumbuh dan kembangnya sebuah sel. Perubahan atau mutasi gen yang menyebabkan terjadinya hiperekspresi onkogen dan/atau kurang/hilangnya fungsi gen tumor *suppressor* menyebabkan sel tumbuh dan berkembang tidak terkendali. Perubahan ini berjalan dalam beberapa tahap atau yang dikenal dengan proses *multistep carcinogenesis*. Secara klinis karsinoma paru dibagi menjadi kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK) dan kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK).²

Kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil adalah tipe yang paling umum dari kanker paru, mencakup 75-80% dari semua kasus, terdiri dari adenokarsinoma yang mencakup 40% kanker paru dan lebih banyak muncul pada wanita, karsinoma sel skuamosa mencakup 25-30% dari kasus kanker paru serta paling banyak terjadi pada pria dan orang tua dan karsinoma sel besar mencakup 10-15% dari seluruh kasus kanker paru.²

2.2 Epidemiologi

Data statistik di Indonesia berdasarkan Globocan 2020 , prevalensi dan mortalitas kanker paru meningkat dari tahun ke tahun. Didapatkan kanker paru berada di urutan ke-3 terbanyak setelah kanker payudara dan kanker serviks. Kanker paru jarang ditemui pada usia di bawah 40 tahun dan insidensnya terus meningkat hingga usia 80 tahun.¹ Hasil survei penyakit tidak menular oleh Direktorat Jenderal Pemberantasan Penyakit Menular dan Penyehatan Lingkungan (PPM dan PL) di 5 rumah sakit propinsi di Indonesia (Jawa Barat, Jawa Tengah, Jawa Timur, Lampung, dan Sumatera Selatan) pada tahun 2004, menunjukkan kanker menempati urutan ketiga penyumbang angka kesakitan (30%), setelah PPOK (35%) dan asma bronkial (33%).¹² Kanker paru menyebabkan lebih banyak kematian daripada kanker kolorektal, kanker payudara dan kanker prostat digabungkan. Diperkirakan 158.040 orang Amerika diperkirakan meninggal karena kanker paru pada tahun 2015, terhitung sekitar 27% dari semua kematian akibat kanker.¹³

Tingkat kelangsungan hidup lima tahun (*five-year survival rate*) kanker paru 17,8% lebih rendah dari jenis kanker lainnya, seperti usus (65,4%), payudara (90,5%) dan prostat (99,6%). Tingkat kelangsungan hidup lima tahun untuk kanker paru adalah 54% untuk kasus-kasus yang terdeteksi ketika penyakit ini masih terlokalisasi (dalam paru). Namun, hanya 15% dari kasus kanker paru didiagnosis pada tahap awal. Untuk kanker yang telah lanjut (menyebarkan ke organ lain), tingkat kelangsungan

hidup lima tahun hanya 4%. Lebih dari setengah dari orang dengan kanker paru meninggal dalam waktu satu tahun setelah terdiagnosis.¹⁴

Pada negara industri, kehidupan sosial dan budaya merokok yang berkembang meningkatkan angka kejadian kanker paru pada wanita, namun masih jauh tertinggal dibandingkan kebiasaan merokok dan kejadian kanker paru pada pria. Berbeda dengan negara berkembang, kebiasaan merokok dan angka kejadian kanker paru masih sangat bervariasi, tetapi umumnya risiko kanker paru berasal dari paparan lingkungan, terutama polusi udara yang tersebar luas. Penelitian terbaru juga mengungkapkan korelasi klinis, radiologi serta patologi yang mengarah ke pengetahuan yang lebih besar dalam profil molekuler dan terapi target, serta penekanan pada peningkatan kejadian histologi adenokarsinoma.¹⁵

2.3 Faktor Risiko

2.3.1 Faktor Genetik

Komponen genetik memiliki peranan pada patogenesis kanker paru, berkaitan dengan kerentanan inang terhadap kanker paru, dengan atau tanpa paparan asap rokok terhadap perkembangan jenis kanker paru tertentu, atau respons individu terhadap terapi biologis. Penelitian oleh Spitz dkk. menunjukkan pengaruh riwayat kanker keluarga pada risiko kanker paru pada pasien yang tidak pernah merokok, mantan perokok, dan perokok saat ini.¹⁶ Studi Cassidy dkk juga tampak peningkatan risiko kanker

paru secara signifikan khususnya untuk orang dengan riwayat keluarga kanker paru dengan awitan dini (<60 tahun).¹⁷

Studi metaanalisis yang melibatkan 32 penelitian menunjukkan 2 kali lipat peningkatan risiko kanker paru pada orang dengan riwayat keluarga kanker paru dengan peningkatan risiko juga pada bukan perokok.¹⁸ Bailey-Wilson dkk, menggunakan pendekatan hubungan keluarga, melaporkan terdapat hubungan kanker paru *familial* ke regio pada kromosom 6q23-25 (146cM-164cM). Penambahan riwayat merokok pada efek pewarisan ini dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker paru 3 kali lipat.¹⁹ Gen supresor tumor p53, terletak pada kromosom 17p13, adalah salah satu gen yang paling sering bermutasi pada semua jenis kanker termasuk kanker paru. Gen p53 memiliki efek supresor tumor, menghambat proliferasi sel yang tidak terkontrol, menekan transformasi sel, sehingga menghambat pertumbuhan sel ganas in vitro dan menekan tumorigenic in vivo. Mutasi gen p53 dapat merusak ikatan DNA dan fungsi faktor transkripsi, menghambat fungsi normal sel pada kontrol siklus sel dan pada proliferasi sel.²⁰

Sitokrom P450 (CYP) adalah superfamili multigen yang terdiri dari heme konstitutif dan terinduksi yang mengandung mono-oksigenase (P450), dengan karakteristik penyerapan puncak dari kompleks (*Carbonmonoxide*) CO tereduksi terjadi pada 450 nm. Keluarga CYP juga merupakan kelompok besar enzim yang mengkatalisis reaksi mono-oksigenasi menggunakan oksigen molekuler dan elektron ekuivalen dari

Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH) melalui NADPH-dependent P450 reductase. Sistem CYP berperan dalam metabolisme dan ekskresi senyawa endogen dan eksogen, termasuk berbagai karsinogen seperti hidrokarbon aromatik polisiklik, amina heterosiklik, nitrosamin, pewarna azo, dan zat alkilasi.²¹

Keluarga tertentu memiliki hereditas dan kerentanan genetik bawaan untuk mengalami keganasan, ketidakstabilan genomik pada orang tertentu memicu terjadinya kanker paru. Kebanyakan dari mutasi yang paling umum diteliti pada kanker paru melibatkan jalur signaling dalam sel tersebut. Misalnya pada kelompok ErbB, mutasi atau amplifikasi reseptor-reseptor ini bisa mengaktifasi sistem signaling intraseluler yang terlibat dalam pembelahan sel dan proliferasi sel.⁶

2.3.2 Merokok Tembakau

Asap rokok tembakau adalah aerosol kompleks yang terdiri dari senyawa gas dan partikulat. Asap terdiri dari komponen asap utama dan komponen asap tambahan. Asap utama dihasilkan dengan menghirup udara melalui rokok dan merupakan sumber utama pajanan asap bagi perokok. Asap tambahan dihasilkan dari pembakaran rokok di antara isapan dan merupakan sumber utama asap tembakau lingkungan atau *Environmental Tobacco Smoke* (ETS). Penentu utama kecanduan tembakau adalah nikotin, sedangkan tar adalah total *Particulate Matter* (PM) asap rokok setelah nikotin dan air dihilangkan. Pajanan kumulatif terhadap tar menjadi komponen utama risiko kanker paru. Terdapat lebih

dari 4000 kandungan kimia dari asap rokok.²² Badan Internasional untuk Penelitian Kanker telah mengidentifikasi setidaknya 50 karsinogen dalam asap tembakau.²³

Asap pada umumnya mengandung banyak karsinogen potensial, termasuk *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAH), amina aromatik, N-nitrosamin, dan senyawa organik dan anorganik lainnya, seperti benzena, vinil klorida, arsenik, dan kromium. PAH dan N-nitrosamin memerlukan aktivasi metabolik untuk menjadi karsinogenik. Detoksifikasi metabolik dari senyawa ini juga dapat terjadi, dan keseimbangan antara aktivasi dan detoksifikasi kemungkinan mempengaruhi risiko kanker individu. Bahan radioaktif, seperti radon dan produk peluruhannya, bismut, dan polonium, juga ada dalam asap tembakau.³

Agen yang menjadi perhatian khusus pada kanker paru adalah N-nitrosamin spesifik tembakau yang dibentuk oleh nitrosasi nikotin selama pemrosesan tembakau dan merokok. N-nitrosamine spesifik tembakau, *4-(methylnitrosamino)-1(3-pyridyl)-1-butanone* menjadi penginduksi paling penting pada kanker paru. Mekanisme karsinogenesis dari tembakau juga mencakup *pembentukan adduct DNA*, metabolitnya, dan kerusakan akibat radikal bebas.²⁴ Faktor utama yang menentukan intensitas penggunaan rokok adalah ketergantungan nikotin rokok. Meskipun rokok modern mengandung lebih sedikit nikotin dan tar, perokok cenderung merokok lebih intensif dengan lebih banyak isapan per menit dan menghirup lebih dalam untuk memenuhi kebutuhan nikotin mereka. Rokok filter dengan nikotin dan

tar rendah ini menjadi faktor yang berkontribusi terhadap peningkatan kejadian adenokarsinoma paru. Dengan inhalasi yang lebih dalam, bronkus perifer dengan epitel paru perifer yang lebih rentan terpajan asap yang mengandung karsinogen terkait dengan induksi dari adenokarsinoma.²⁵

Risiko relatif kanker paru pada perokok jangka panjang diperkirakan 10 kali lipat hingga 30 kali lipat dibandingkan dengan bukan perokok seumur hidup. Risiko kanker paru kumulatif di antara perokok berat dapat mencapai 30% dibandingkan dengan risiko seumur hidup kurang dari 1% pada bukan perokok. Satu dari 6 perokok akan berkembang menjadi kanker paru. Risiko kanker paru sebanding dengan jumlah konsumsi rokok, dan faktor-faktor penting termasuk jumlah bungkus rokok per hari yang dihisap, usia mulai merokok, derajat penghirupan, tar dan kandungan nikotin dalam rokok, dan penggunaan rokok tanpa filter. Hingga 20% dari semua kematian akibat kanker di seluruh dunia dapat dicegah dengan berhenti merokok tembakau. Meskipun lebih dari 80% kanker paru terjadi pada orang yang terpajan asap tembakau, kurang dari 20 % perokok akan berkembang menjadi kanker paru. Variabilitas dalam kerentanan kanker kemungkinan dipengaruhi oleh faktor lingkungan lain atau oleh kecenderungan genetik.²⁶

Secara umum, merokok merupakan faktor risiko dominan untuk semua tipe histologi kanker paru. Ada hubungan dosis respon langsung antara jumlah rokok yang dihisap dengan risiko kanker paru. Untuk menilai status merokok di sejumlah penelitian menggunakan *Pack years* dan indeks *Brinkman*. *Pack years* dihitung dengan jumlah batang rokok yang dihisap

perhari dibagi 20 batang (jumlah batang rokok dalam 1 bungkus) kemudian dikali dengan lama merokok dalam tahun. *Pack years* merupakan penilaian klinis penting yang mengindikasikan sejumlah rokok yang dihisap, berkaitan erat dengan risiko, keparahan dan mortalitas penyakit yang berkaitan dengan rokok.²⁷ Penilaian lain dapat menggunakan indeks *Brinkman*, merupakan jumlah rokok yang dihisap per hari dikalikan dengan jumlah tahun merokok.²⁸

2.3.3 Jenis Rokok Tembakau Lainnya

Bentuk lain dari penggunaan tembakau, seperti merokok cerutu dan merokok pipa, telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker paru. Namun, risikonya lebih lemah dibandingkan dengan merokok. Kebanyakan cerutu terutama terdiri dari satu jenis tembakau yang diawetkan dan difermentasi tetapi dapat bervariasi dalam ukuran dan bentuknya untuk mengandung 1 g hingga 20 g tembakau. Merokok 5 batang sehari rata-rata setara dengan merokok 1 bungkus sehari. Sebuah studi prospektif besar lebih dari 130.000 pria di atas 12 tahun menunjukkan bahwa perokok cerutu memiliki risiko relatif kanker paru 5,1 dibandingkan dengan perokok non-cerutu.²⁹

Studi lain menunjukkan risiko relatif 2,1 untuk kanker paru dibandingkan dengan bukan perokok, dengan laki-laki yang merokok 5 atau lebih cerutu sehari memiliki risiko terbesar.³⁰ Peningkatan risiko kanker paru akibat merokok pipa sebanding dengan merokok cerutu.³¹ Sebuah studi kohort besar menunjukkan bahwa merokok pipa aktif dikaitkan dengan

risiko relatif untuk kanker paru sebesar 5,0.³² Perokok cerutu dan pipa memiliki risiko lebih besar terkena kanker paru dibandingkan bukan perokok seumur hidup atau mantan perokok.³³

Jenis rokok lainnya tanpa menggunakan tembakau adalah rokok elektrik dan *Vape*. Perangkat rokok elektrik dan cairan vaping terbukti mengandung serangkaian zat yang diduga dan definitif suatu onkogen termasuk turunan nikotin (misalnya nitrosnornicotine, nitrosamin keton), hidrokarbon aromatik polisiklik, logam berat (termasuk senyawa organometal) dan aldehida/senyawa organik kompleks lainnya. Zat-zat ini muncul baik sebagai konstituen dari *e-liquid* (dengan banyak aldehida dan organik kompleks lainnya yang digunakan sebagai perasa) dan sebagai akibat dari pirolisis/reaksi organik kompleks dalam perangkat rokok elektronik (termasuk karsinogen gas seperti formaldehida - terbentuk dari pirolisis gliserol). Berbagai penelitian menunjukkan transformasi in vitro dan aktivitas sitotoksik dari turunan ini. Meskipun penelitian dibutuhkan penelitian lebih lanjut. ada alasan yang jelas untuk kekhawatiran mengenai potensi onkogenisitas Rokok elektrik/*E-Liquid* dengan dasar ilmu dasar dan molekuler yang kuat.³⁴

2.3.4 Rokok elektrik

Penggunaan rokok elektrik (*e-cigarettes* atau EC) terus berkembang karena dianggap sebagai alternatif yang lebih aman dan sehat daripada rokok klasik berbasis pembakaran.³⁵ Jumlah perokok elektrik terus bertambah, diperkirakan lebih dari 10 juta orang menjadi pengguna rokok

elektrik. Prinsip kerja rokok elektrik adalah dengan menghirup corong rokok elektrik akan mengaktifkan pemanas listrik melalui sensor, cairan yang terkandung di dalam tangki diuapkan menjadi kabut halus dari tetesan cairan yang dipanaskan untuk membuat aerosol yang mengandung nikotin dan zat seperti perasa, propilen glikol, gliserin nabati, dan bahan lain yang dihirup pengguna. Hampir setengah dari perokok aktif (47,6%) dan lebih dari setengah mantan perokok (55,4%) pernah mencoba rokok elektrik.³⁶

Komponen uap rokok elektrik berbeda dengan rokok tembakau tradisional, namun data yang tersedia menunjukkan bahwa aerosol rokok elektrik mengandung senyawa formaldehida, asetaldehida, dan spesies oksigen reaktif dalam konsentrasi yang cukup untuk menyebabkan kerusakan dan inflamasi pada epitel saluran napas dan paru. Aerosol rokok elektrik mengandung hidrokarbon aromatik polisiklik, nitrosamin, dan *trace metal*, dan kontribusinya terhadap tumorigenesis masih belum jelas.³⁷

2.3.5 Perokok Pasif atau *Environmental Tobacco Smoke (ETS)*

ETS atau perokok pasif (*secondhand smoke*) diketahui berkontribusi pada peningkatan risiko kanker paru. Studi longitudinal telah menunjukkan peningkatan hubungan risiko antara ETS dan kanker paru pada tidak pernah merokok.³⁸ Studi meta-analisis mengevaluasi risiko kanker yang terkait dengan ETS di semua kanker menemukan peningkatan risiko kanker paru (rasio odds 1,24) melibatkan pasien tidak pernah merokok dengan pajanan asap tembakau / perokok pasif dibandingkan dengan tidak pernah merokok tanpa pajanan asap tembakau tersebut dengan asosiasi terkuat

pada wanita.³⁹ Sekitar 17% dari kanker paru pada bukan perokok disebabkan pajanan tingkat tinggi ETS selama masa kanak-kanak dan remaja.⁴⁰ Studi epidemiologi oleh Hackshaw dkk. menemukan risiko kanker paru sebesar 24% pada bukan perokok yang tinggal dengan seorang perokok. Wanita bukan perokok yang menikah dengan pria perokok memiliki peningkatan risiko kanker paru.⁴¹

ETS terdiri dari asap utama (yang dihembuskan) dan asap tambahan dari ujung rokok yang terbakar dan mengandung karsinogen yang meliputi benzena, *benzo-a-pyrene*, dan *4-(methylnitrosamino)-1(3-pyridyl)-1-butanone*. Delapan puluh delapan persen pengguna nontembakau memiliki kadar serum *cotinine*, metabolit nikotin yang dapat dideteksi, hal ini menunjukkan pajanan ETS. Mayoritas (80% -90%) kanker paru berkembang pada perokok atau mantan perokok dan dapat dihindari dengan pencegahan dan penghentian merokok tembakau. Jika individu dapat berhenti merokok sebelum usia paruh baya, hingga 90% risiko terkait dari merokok tembakau dapat dihindari. Penurunan jumlah perokok juga akan menurunkan jumlah individu yang terpajan ETS.⁴²

2.3.6 Tidak Pernah Merokok (*Never smoker*)

Istilah tidak pernah perokok, mengacu pada orang yang merokok kurang dari 100 batang dalam hidup mereka, termasuk bukan perokok seumur hidup. Sebagian besar penelitian yang melacak tren tingkat kanker paru sering kali mencakup perokok dan tidak pernah perokok. Statistik global secara keseluruhan memperkirakan bahwa 15% dari kanker paru

pada pria dan hingga 53% pada wanita tidak disebabkan oleh merokok, dengan tidak pernah merokok terhitung 25% dari semua kasus kanker paru di seluruh dunia.⁴³ Di negara-negara di Asia Selatan, hingga 80% wanita dengan kanker paru tidak pernah perokok.⁴⁴ Penelitian di Amerika Serikat memperkirakan 19% kanker paru pada wanita dan 9% kanker paru pada pria terjadi pada orang yang tidak pernah merokok.⁴⁵

2.3.7 Polusi Udara

Polusi udara merupakan masalah global yang serius karena perubahan iklim dan laju industrialisasi yang berkembang pesat, polusi udara semakin memburuk di banyak kota berpenduduk besar di seluruh dunia di mana konsentrasi tertinggi dugaan partikulat, sulfur dioksida, dan asap telah dilaporkan. Studi epidemiologis menunjukkan bahwa polusi udara, terutama pajanan PM, dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker paru dan mortalitas selain merokok.⁴⁶

Studi awal yang melibatkan perbandingan perkotaan-pedesaan menunjukkan bahwa "faktor perkotaan," dikaitkan dengan peningkatan 10% hingga 40% kematian akibat kanker paru.⁴⁷ Dua penelitian kohort besar menunjukkan bahwa risiko lebih besar pada kanker paru sekitar 19% per 10 mg/m³ kenaikan rata-rata jangka panjang pajanan partikulat halus.⁴⁸ Partikulat halus dan polusi terkait sulfur oksida dikaitkan dengan 8% peningkatan risiko kematian akibat kanker paru. Ada rentang gradien risiko relatif untuk kanker paru yang terkait dengan pajanan produk pembakaran, dari 7,0 hingga 22,0 pada perokok, hingga 2,5 hingga 10,0 pada pekerja

oven kokas, hingga 1,0 hingga 1,6 pada penduduk di daerah dengan tingkat polusi udara yang tinggi, hingga 1,0 hingga 1,5 pada bukan perokok yang terpajan ETS. ⁴⁹

Knalpot diesel yang ditemukan dalam polusi udara mengandung komponen gas, seperti benzena, formaldehida, dan 1,3-butadiena telah diketahui memiliki efek karsinogenik. Ada bukti kuat bahwa pajanan kerja terhadap knalpot diesel, terutama di industri truk, dikaitkan dengan 30% hingga 50% peningkatan risiko relatif untuk kanker paru. ⁵⁰ Data yang menghubungkan knalpot mesin bensin dan kanker paru kurang jelas. Sebuah metaanalisis studi kohort Eropa menemukan hubungan yang signifikan secara statistik antara risiko kanker paru dan PM10 dan PM2,5. Peningkatan lalu lintas jalan 4000 kilometer kendaraan per hari dalam jarak 100 m dari tempat tinggal secara signifikan terkait dengan HR untuk kanker paru sebesar 1,09. Hubungan signifikan ditemukan dengan komponen PM tertentu (PM2.5 Cu, PM10 S, PM10 Ni, PM10 Zn, PM10 K) dan kanker paru.

51

2.3.8 Diet

Makanan tertentu seperti daging merah, produk susu, lemak jenuh, dan lipid diduga meningkatkan risiko kanker paru. Studi metaanalisis menemukan peningkatan signifikan (24%) risiko kanker paru untuk konsumsi tinggi daging merah di antara pasien tidak pernah merokok, tetapi tidak untuk konsumsi tinggi jenis daging atau ikan lain atau untuk amina heterosiklik. Sebuah analisis gabungan dari 10 studi kohort prospektif

menunjukkan bahwa asupan tinggi lemak total dan lemak jenuh dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker paru, hubungan positif lebih besar pada perokok daripada mantan/tidak pernah perokok, sedangkan asupan tinggi lemak tak jenuh ganda dikaitkan dengan penurunan risiko kanker paru.⁵² Selain itu, substitusi energi 5% dari lemak jenuh dengan lemak tak jenuh ganda dikaitkan dengan 16% hingga 17% risiko lebih rendah dari karsinoma sel kecil dan karsinoma sel skuamosa. Makanan lain dengan efek buruk pada kanker paru termasuk makanan yang mengandung *nitrosodimethylamines* dan nitrit (ditemukan dalam produk daging yang diasinkan dan diasap).⁵³

Studi pemberian suplementasi vitamin skala besar memberikan hasil negatif pada kanker paru. Sejumlah literatur epidemiologi yang menunjukkan manfaat buah dan sayuran, sebagian besar otoritas kesehatan terus merekomendasikan asupan makanan seimbang yang menggabungkan buah dan sayuran.⁵⁴ Vitamin A memiliki sumber hewani (retinol) dan nabati (karotenoid). ; komponen sayuran mungkin memiliki efek perlindungan terhadap kanker paru. Secara khusus, penelitian telah menunjukkan beta-karoten (karotenoid yang menonjol) dan vitamin C dan E (*alphatocopherol*) mungkin memiliki beberapa efek perlindungan terhadap kanker paru.⁵⁵

Penelitian *trial* besar seperti studi *The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention* (ATBC) dan studi *Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial* (CARET) tidak menemukan manfaat dari suplementasi

makanan, tetapi juga menemukan kematian yang lebih tinggi dari yang diharapkan pada kelompok yang menerima beta-karoten dan atau vitamin A.⁵⁶ Sebagai hasil dari studi ini, penggunaan betakaroten tambahan dan vitamin A tidak dianjurkan. Asupan makanan rendah mineral tertentu, termasuk magnesium, seng, tembaga, dan besi, dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker paru. Penelitian kohort prospektif mengamati tidak ada hubungan antara asupan mineral total dan kanker paru. Secara keseluruhan, suplementasi makanan dalam pencegahan kanker paru tidak jelas dan penelitian ini harus berfungsi sebagai pengingat bahwa asupan vitamin atau bahan kimia lain yang tidak bijaksana dan berlebihan dapat berpotensi berbahaya.⁵⁷

2.3.9 Ras dan Etnik

Angka insidens dan angka mortalitas kanker paru berbeda menurut ras dan kelompok etnis. Contohnya, pria Afrika-Amerika memiliki angka kanker paru yang lebih tinggi dibanding pria kulit putih Kaukaosoid non-Hispanis. Namun, individu Afrika-Amerika dapat berkembang menjadi kanker paru dengan jumlah merokok yang lebih sedikit dan pada usia yang lebih muda dari orang kulit putih.⁵⁸ Laporan *Disease Control and Prevention* (CDC) menunjukkan insiden kanker paru tertinggi pada ras kulit hitam (76.1 per 100.000 populasi), diikuti kulit putih (69.7 per 100.000 populasi), Amerika-Indian / Alaska (48.4 per 100.000 populasi) dan populasi Asia / Kepulauan Pasifik (38.4 per 100.000 populasi).⁵⁹ Angka kanker paru orang Asia secara keseluruhan lebih rendah dan memiliki proporsi

adenokarsinoma invasif minimal atau adenokarsinoma berdiferensiasi baik yang lebih tinggi.⁵⁹ Raz, dkk. meneliti insiden Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) pada orang Cina, Filipina, Jepang Korea, Vietnam dan Asia Selatan di California tahun 1988 – 2003. Penelitian ini menunjukkan ras Asia secara keseluruhan memiliki insiden KPKBSK lebih rendah dibandingkan orang kulit putih, dengan insiden terendah pada orang Asia Selatan.⁶⁰

Perbedaan dalam epidemiologi kanker paru di antara kelompok ras dan etnis dapat menjelaskan kemungkinan pengaruh genetik dan lingkungan pada perkembangan kanker paru. Studi pada populasi Asia khususnya telah menarik perhatian pada kemungkinan hubungan antara kanker paru dan pajanan lingkungan, selain asap tembakau. Dibandingkan dengan kelompok ras/etnis lainnya, orang Asia pada umumnya dilaporkan memiliki tingkat insiden kanker paru yang lebih rendah, predisposisi untuk adenokarsinoma dengan prevalensi yang tinggi mutasi *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR). Tidak jelas sejauh mana faktor genetik atau pajanan lingkungan menjelaskan perbedaan tingkat kanker paru di antara orang kulit putih Asia dan non-Hispanik.⁶⁰

2.3.10 Usia

Penderita kanker paru sebagian merupakan pasien lanjut usia, hal ini disebabkan karena pemendekan telomer secara kontinyu selama siklus-siklus replikasi sel berulang, dan makin tua seseorang maka peluang

kerusakan DNA makin besar.⁶ Pria secara historis telah mengalami insidens kanker paru yang lebih tinggi dibanding wanita, namun persentase pada pria telah menurun cukup dramatis pada populasi pria dan wanita yang merokok. Angka penderita kanker paru wanita mulai meningkat sejak tahun 1965. Penyebab utamanya yaitu kebiasaan merokok dan ataupun asap rokok (wanita sebagai perokok pasif). Beberapa penelitian kohort skala besar, tidak menemukan hubungan antara jenis kelamin dan risiko kanker paru.⁶

2.3.11 Paparan Radon

Radon (^{222}Rn) merupakan gas radioaktif dengan waktu paruh 3,82 hari yang dipancarkan dari batuan dan tanah. Radon cenderung terkonsentrasi pada ruangan tertutup. Infiltrasi gas tanah merupakan sumber utama dari konsentrasi radon dalam ruangan, selain bahan bangunan dan ekstraksi air sumur yang memberikan kontribusi kecil. Radon selalu terdapat disemua tempat, dengan tingkat konsentrasi yang berbeda-beda, bergantung kondisi geologi batuan setempat dan kondisi tempat tinggal. Konsentrasi radon dalam ruangan tidak dapat dihindari, namun dapat dikendalikan sampai pada nilai yang aman. *International Atomic Energy Agency (IAEA)* merekomendasikan suatu nilai konsentrasi radon yang dianggap aman dan tidak memerlukan tindakan protektif sebesar 300 Bq/m³.⁸

Daerah dengan formasi geologi yang mengandung uranium alam yang cukup signifikan, seperti Kabupaten Mamuju, konsentrasi radon dalam ruangan rumah penduduk melampaui nilai ambang batas aman.⁸ Data di Sulawesi Selatan secara umum konsentrasi *indoor* radon $\pm 50 \text{ Bq/m}^3$, kecuali kota Makassar relatif lebih tinggi ($69.38 \pm 4.91 \text{ Bq/m}^3$), namun nilai ini masih jauh dibawah ambang batas yang ditentukan yaitu 300 Bq/m^3 .⁹ Pengukuran konsentrasi radon di Gua Mimpi dan Gua Batu di Bantimurung, Kabupaten Maros menunjukkan nilai yang tinggi. Konsentrasi radon dapat meningkat apabila akibat faktor lain, seperti penggunaan bahan bangunan, pengaruh disain rumah, atau penggunaan air dengan kandungan Radium tinggi. Sehingga untuk daerah yang saat ini konsentrasi radonnya masih rendah akan berpotensi ada peningkatan konsentrasi radon yang diakibatkan oleh faktor-faktor tersebut. Beberapa cara untuk menurunkan konsentrasi radon ruangan adalah pelapisan permukaan untuk mencegah infiltrasi radon di tanah dan ventilasi rumah yang cukup untuk pertukaran udara.⁸

Peluruhan alami uranium menghasilkan radium, yang meluruh menjadi gas radon ketika partikel alfa dipancarkan. Uranium dan radium ditemukan di tanah, batu, dan tambang dengan konsentrasi yang bervariasi. Kemungkinan karena pajanan ini, pertambangan adalah pekerjaan tertua yang terkait dengan kanker paru. Meskipun faktor etiologi yang menyebabkan peningkatan risiko kanker paru awalnya berspekulasi sebagai pneumokoniosis terkait debu, arsenik, atau kobalt, karsinogen

yang sebenarnya telah diidentifikasi sebagai bahan radioaktif, terutama radon dan produk peluruhannya. Radiasi alfa sangat merusak jaringan, termasuk epitel pernapasan. Menghirup produk peluruhan radon ini dan emisi partikel alfa berikutnya di paru dapat menyebabkan kerusakan sel dan materi genetik. Pada akhirnya, peluruhan radon menghasilkan timbal, yang memiliki waktu paruh yang panjang yaitu 22 tahun. Radon adalah karsinogen dengan data ekstensif yang tersedia baik sebagai bahaya pekerjaan maupun pajanan yang dialami oleh populasi umum.⁶¹

Hubungan linier antara pajanan radon dan risiko kanker paru dilaporkan pada penambang bawah tanah, dan data yang dikumpulkan dari 11 studi kohort menunjukkan bahwa hampir 40% dari semua kematian akibat kanker paru (70% pada tidak pernah perokok dan 39% pada perokok) kemungkinan disebabkan oleh pajanan radon dengan potensi efek sinergis dengan merokok. Potensi pentingnya radon sebagai karsinogen pada populasi non-perokok pada penambang yang tidak merokok memiliki risiko relatif lebih tinggi untuk kanker paru dibandingkan dengan semua jenis penambang.⁶² Pajanan radon di tempat kerja pada negara maju seperti Amerika Serikat dikontrol secara ketat, catatan pajanan individu diwajibkan untuk semua pekerja dengan batas pajanan kumulatif tahunan. Diperkirakan bahwa pajanan 40 tahun akan meningkatkan risiko seumur hidup seseorang untuk kanker paru sekitar 2 kali lipat. Penelitian metaanalisis oleh Zhang dkk. studi kasus-kontrol pajanan radon perumahan dan risiko kanker paru, melibatkan 13.380 kasus

dan 21.102 kontrol. Analisis dosis-respons menunjukkan bahwa setiap peningkatan 100 Bq/m³ pajanan radon perumahan dikaitkan dengan 7% peningkatan risiko kanker paru yang signifikan. Analisis subkelompok menunjukkan hubungan yang lebih jelas dalam studi yang dilakukan di Eropa.⁶³

2.3.12 Pajanan di Lingkungan Kerja

Pajanan di lingkungan kerja yang diduga atau terbukti sebagai karsinogen paru termasuk arsenik, asbestos, berilium, kadmium, eter klorometil, kromium, nikel, radon, silika, dan vinil klorida. Diperkirakan 10% kematian akibat kanker paru pada pria dan 5% pada wanita di seluruh dunia dapat disebabkan oleh pajanan karsinogen kerja, yaitu asbestos, arsenik, berilium, kadmium, kromium, nikel, silika, dan asap diesel. Sekitar 6800 hingga 17.000 kanker paru adalah akibat dari pajanan bahan kimia di tempat kerja di Amerika Serikat.⁶⁴

Asbes adalah mineral berserat alami yang terutama terdiri dari 2 jenis: serpentin (*chrysotile*) dan *amphibole* (*amosite*, *crocidolite*, dan *tremolite*) dan selama berabad-abad telah digunakan secara komersial karena sifatnya yang kuat dan tahan api, sehingga berguna untuk bahan konstruksi dan isolasi. . Ada perdebatan apakah pajanan asbes saja dan asbestosis (fibrosis yang berhubungan dengan pajanan asbes) berkontribusi terhadap risiko sebenarnya untuk kanker paru. Beberapa berpendapat bahwa asbestosis adalah prekursor yang diperlukan untuk kanker paru yang disebabkan oleh asbes. Lainnya melaporkan bahwa

asbes dapat bertindak sebagai karsinogen terlepas dari keberadaan asbestosis.⁶⁵

Meskipun risiko kanker paru dari pajanan asbes yang tidak berkaitan dengan pekerjaan di lingkungan umum sangat rendah, pajanan kerja dikaitkan dengan risiko relatif kanker paru 3,5 lebih tinggi setelah disesuaikan dengan usia, merokok, dan penggunaan vitamin. Risikonya tergantung dosis, tetapi bervariasi dengan jenis pajanan serat asbes, dengan risiko lebih tinggi bagi pekerja yang terpajan serat amfibol daripada mereka yang terpajan serat *chrysotile*, setelah disesuaikan untuk tingkat pajanan yang sama.

Amerika Serikat, *chrysotile* sejauh ini merupakan jenis yang paling umum digunakan dari asbes. Interaksi antara asbes dan merokok berkaitan dengan risiko kanker paru telah digambarkan antara aditif dan multiplikasi. Risiko relatif untuk kanker paru dengan pajanan asbes saja adalah 6 kali lipat, dengan merokok saja adalah 11 kali lipat, tetapi dengan pajanan asbes. baik asbes maupun asap rokok, peningkatannya dapat mencapai 59 kali lipat. Berhenti merokok harus menjadi tujuan terpenting dari program pencegahan kanker pada populasi ini, dengan menargetkan subkelompok pekerja dengan asbestosis.⁶⁶

2.3.13 Penyakit Paru Kronis

Penyakit paru kronis telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker paru, hubungan terkuat adalah dengan penyakit paru obstruktif

kronik (PPOK), terutama pada pria. Prevalensi PPOK pada kanker paru yang baru didiagnosis dalam 1 penelitian adalah 6 kali lipat lebih besar pada perokok yang cocok, menunjukkan bahwa PPOK itu sendiri merupakan faktor risiko independen yang penting.⁶⁷ PPOK ditandai dengan peradangan kronis dan sebuah penelitian menemukan bahwa kemungkinan berkembang menjadi kanker paru meningkat jika protein C-reaktif, suatu pengukuran peradangan nonspesifik, lebih besar dari 3 mg/L dibandingkan dengan pasien dengan kadar yang lebih rendah (<1 mg/L).

Studi retrospektif besar pasien dengan PPOK menemukan bahwa risiko kanker paru lebih rendah di antara pasien yang menggunakan kortikosteroid inhalasi/ *Inhaled Corticosteroids* (ICS) dosis tinggi dibandingkan dengan pasien yang menggunakan lebih rendah dosis atau tidak sama sekali. Studi menggunakan data administratif terkait berbasis populasi di Kanada menunjukkan bahwa pajanan ICS dikaitkan dengan 30% penurunan risiko penyakit paru. Hasil ini menyoroti penggunaan ICS sebagai kemoprevensi potensial pada kanker paru di antara pasien PPOK. Namun, temuan ini harus dikuatkan, mengingat peneliti lain telah menunjukkan bahwa pasien PPOK dengan tuberkulosis atau pneumonia pasca ICS memiliki peningkatan risiko kanker paru.⁶⁸

Pasien karier defisiensi alfa1-antitripsin memiliki risiko lebih tinggi terjadi kanker paru sebesar 2 kali lipat, setelah disesuaikan dengan asap tembakau dan PPOK.⁶⁹ Insiden kanker paru pada pasien dengan fibrosis interstisial dilaporkan meningkat dibandingkan dengan subjek kontrol,

bahkan setelah penyesuaian untuk merokok. Risiko perkembangan kanker paru pada fibrosis paru idiopatik atau fibrosis interstisial biasa lebih tinggi pada perokok pria yang lebih tua dan secara signifikan lebih tinggi dengan kombinasi fibrosis interstisial biasa dan sindrom emfisema dibandingkan dengan fibrosis saja.⁷⁰ Penyakit fibrosa lainnya, termasuk asbestosis dan penyakit paru terkait skleroderma, juga memiliki hubungan yang meningkat dengan kanker paru. Meskipun mekanisme penyakit interstisial paru dapat menjadi predisposisi keganasan paru tidak jelas, berbagai hipotesis telah diajukan, termasuk transformasi keganasan yang berhubungan dengan peradangan kronis, hiperplasia epitel, gangguan pembersihan karsinogen, dan infeksi.⁷⁰

2.3.14 Infeksi

Infeksi sebagai faktor penyebab kanker paru masih menjadi perdebatan. Peran potensial *Human Papillomavirus* (HPV) telah diduga kuat pada kanker paru karena telah terdeteksi pada lesi sel skuamosa bronkus.⁷¹ Insiden tinggi DNA HPV pada kanker paru telah dilaporkan pada kohort Asia, terutama pada bukan perokok; namun, penelitian di Eropa Barat gagal menunjukkan peran etiologis HPV pada kanker paru. HPV serotipe 16 dan 18 dikaitkan dengan kanker paru lebih dari serotipe lainnya. Onkogen E6 dan E7 dari serotipe HPV ini telah terbukti dapat mengabadikan sel epitel trakea manusia, yang sangat rentan terhadap kerusakan genetik. Perlu waktu untuk melihat apakah vaksin yang

diarahkan HPV untuk kanker serviks berdampak pada kejadian kanker paru.⁷²

Analisis bioinformatika dari data *The Cancer Genome Atlas* menemukan bahwa urutan virus dapat diidentifikasi pada 21% sampel kanker paru dibandingkan dengan jaringan normal yang berdekatan yang berpasangan. Urutan virus dari hanya 8 virus ditemukan pada kanker paru dan ini termasuk HPV16, HPV18, HPV30, HPV33, *human herpesvirus 4* (atau virus *Epstein-Barr*), *human herpesvirus 5* (atau *cytomegalovirus* CMV), *human herpesvirus 6* dan virus hepatitis B. Virus *Epstein-Barr*, yang terkait dengan limfoma Burkitt dan karsinoma nasofaring, sangat terkait dengan karsinoma mirip limfoepithelioma, suatu bentuk kanker paru yang jarang, pada pasien Asia, tetapi hubungan ini belum diamati pada populasi Barat. Virus lain yang diduga sebagai penyebab kanker paru termasuk virus BK, virus JC, *human cytomegalovirus*, virus simian 40, virus campak, dan *Torque tenovirus*; namun, hasilnya tetap tidak meyakinkan.⁷³

Pneumonia *Chlamydia* (*Chlamydia*) adalah penyebab umum infeksi saluran pernapasan, terutama pada perokok dan mungkin memiliki peran dalam kanker paru. Meskipun tidak dikenal sebagai patogen onkogenik, peradangan akibat infeksi *Chlamydia* dan atau protein C pneumoniae dapat menyebabkan kerusakan DNA dan cedera seluler memberikan keuntungan selektif untuk tumorigenesis.⁷⁴ Sebuah studi kohort pasien tuberkulosis menunjukkan peningkatan risiko kanker paru pada pasien ini dengan *Hazard Ratio* 3,3 setelah disesuaikan dengan

PPOK. Studi lain menemukan bahwa tuberkulosis secara signifikan terkait dengan peningkatan risiko kanker paru dan. Menariknya, tidak ada bukti sinergisme antara riwayat tuberkulosis dan merokok. Peradangan dan jaringan parut terkait tuberkulosis berkontribusi pada patogenesis kanker paru.⁷⁵

Tuberkulosis diperkirakan meningkatkan risiko kanker paru melalui peradangan paru kronis dan fibrosis. Infeksi tuberkulosis menyebabkan respons imun pejamu, dengan sel-sel inflamasi di paru memproduksi kaskade pensinyalan sitokin yang luas, spesies nitrogen dan oksigen reaktif, prostaglandin, dan protease yang merusak jaringan. Pasien tuberkulosis yang menerima pengobatan mungkin mengalami inflamasi paru yang berkepanjangan karena gejala tuberkulosis muncul beberapa bulan sebelum diagnosis, dan pengobatan tuberkulosis memerlukan rejimen obat yang diberikan dalam jangka waktu yang lama.

Inflamasi paru yang berkepanjangan dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan perubahan genomik. Selanjutnya, perbaikan kerusakan jaringan yang disebabkan oleh tuberkulosis dapat menyebabkan fibrosis paru dan jaringan parut, yang juga terkait dengan peningkatan risiko kanker paru. Penelitian terdahulu menemukan bahwa pria yang didiagnosis dengan gejala sisa tuberkulosis juga memiliki peningkatan risiko kanker paru. Diagnosis ini kemungkinan mendapat penderita laki-laki yang telah mengalami kerusakan paru parah akibat infeksi tuberkulosis, dan dengan

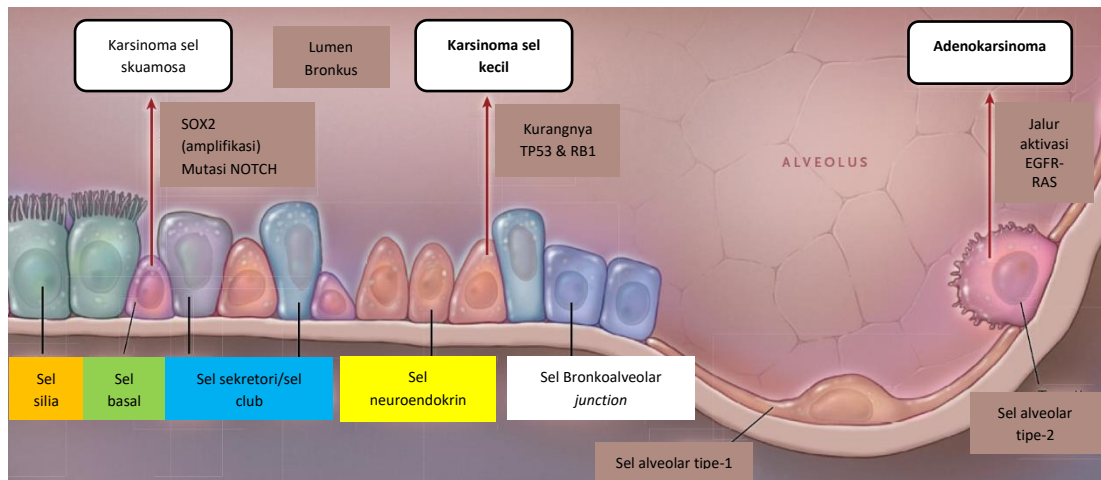
demikian mendukung peran penting fibrosis dalam mempromosikan karsinogenesis.⁷⁵

2.4 Patogenesis

Epitel saluran napas cukup heterogen, terdiri dari beberapa jenis sel. Baik jenis sel maupun proporsi setiap jenis sel bervariasi sesuai dengan sumbu proksimal-distal. Sedangkan di saluran napas proksimal, sel basal, berkelompok, bersilia, *neuroendocrine*, dan goblet mendominasi, alveoli terdiri dari pneumosit tipe I dan tipe II. Kandungan histologis akhir kanker paru bergantung pada karakteristik molekuler spesifik dari sel asal, perubahan yang menderegulasi jalur diferensiasi dalam sel-sel ini, dan konteks seluler di mana proses ini terjadi (Gambar 1). Data dari penelitian pada tikus menunjukkan bahwa hilangnya TP53 dan RB1 dalam sel neuroendokrin saluran napas cukup untuk menimbulkan KPKSK.

Pneumosit tipe II, sel penghubung, dan sel *club* dari saluran bronkoalveolar telah terbukti berfungsi sebagai sel asal adenokarsinoma paru pada tikus. Pneumosit tipe II berperan dalam pembaruan pneumosit tipe I dan tipe II suatu proses yang dapat diinduksi oleh sel tipe I yang mati dan bergantung pada pensinyalan oleh *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), RAS, dan *Transforming Growth Factor-β* (TGF-β). Meskipun bukti fungsional konklusif masih kurang, sel-sel basal di saluran napas proksimal dihipotesiskan sebagai sel asal kanker paru sel skuamosa. Studi pada tikus memungkinkan penelusuran garis keturunan yang tidak dapat dilakukan pada manusia. Analisis molekuler yang komprehensif dari sel-sel pemicu

tumor di berbagai titik selama evolusi tumor pada hewan secara substansial akan meningkatkan pemahaman kita tentang proses molekuler yang terlibat dalam inisiasi dan perkembangan kanker.⁷⁶

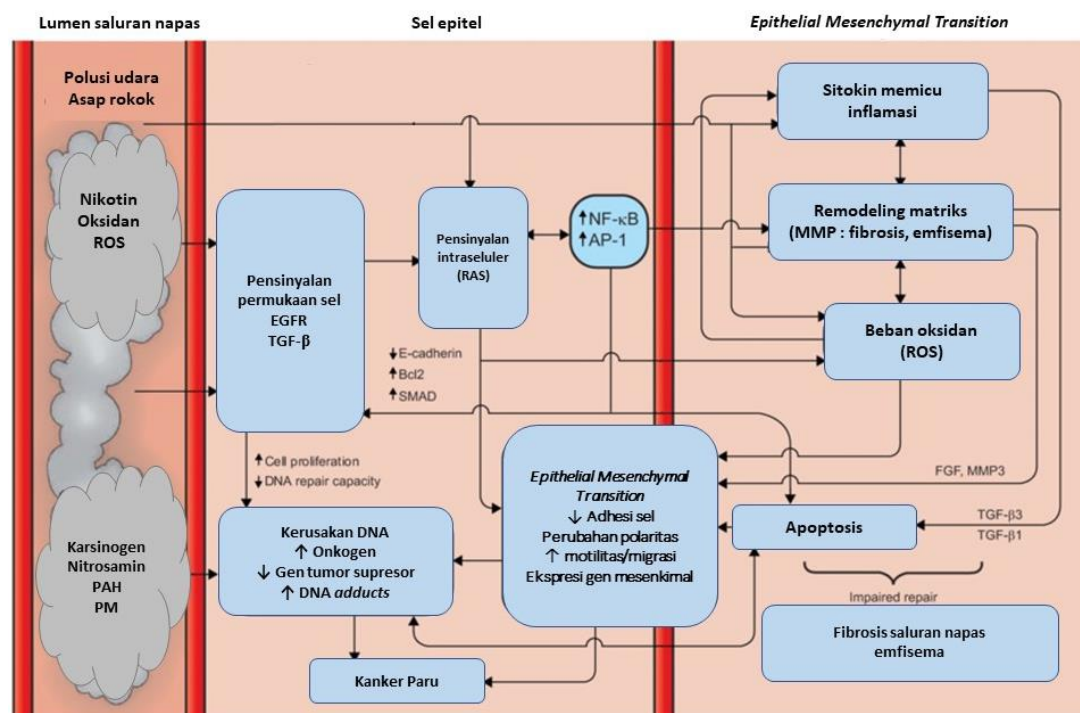


Gambar 1. Sel Asal dan Karakteristik Perubahan Berdasarkan Jenis Histologi Kanker Paru. SOX2 : onkogen spesifik, TP53, RB1 & NOTCH ; tumor *supressor*

Dikutip dari⁷⁶

Seperti penyakit kanker lainnya, kanker paru dimulai oleh aktivasi onkogen dan inaktivasi gen supresor tumor. Onkogen merupakan suatu gen yang diyakini sebagai penyebab seseorang cenderung terkena kanker. Proto-onkogen berubah menjadi onkogen apabila terpajan karsinogen spesifik. Mutasi yang terjadi pada proto-onkogen K-ras menyebabkan adenokarsinoma paru sampai 10-30%. *Epidermal growth factor reseptor* (EGFR) mengatur proliferasi sel, apoptosis, angiogenesis, serta invasi tumor. Mutasi serta berkembangnya EGFR sering dijumpai pada kanker paru jenis bukan sel kecil jenis adenokarsinoma (Gambar 1).^{16,17}

Kerusakan kromosom menyebabkan kehilangan sifat keberagaman heterozigot, menyebabkan inaktivasi gen supresor tumor. Kerusakan kromosom 3p, 5q, 13q dan 17p paling sering menyebabkan karsinoma paru bukan sel kecil. Gen p53 tumor supresor berada di kromosom 17p yang didapatkan 60-75% dari kasus. Gen gen lainnya yang sering bermutasi dan berkembang ialah c-Met, NKX2-1, LKB1, PIK3CA dan BRAF. Sejumlah gen polimorfik berkaitan dengan kanker paru, termasuk gen polimorfik yang mengkode interleukin-1 (IL-1), sitokrom P450, *caspase-8* sebagai pencetus apoptosis serta XRCC1 sebagai molekul DNA repair. Individu yang terdapat gen polimorfik seperti ini lebih sering terkena kanker paru apabila terpajan zat karsinogenik.¹⁶



Gambar 3. Patogenesis kanker paru

Dikutip dari (76)

Transisi epitel mesenkim/ *Epithelial Mesenchymal Transition* (EMT) diduga berperan dalam karsinogenesis paru (gambar. 3). Dalam proses ini, integritas dan fungsi sel epitel bronkial terganggu oleh remodeling matriks dan pelepasan faktor pertumbuhan seperti TGF- β dan MMP, dan mempromosikan EMT . Pengaruh faktor pertumbuhan pada EMT telah terbukti dipromosikan oleh kolagen 1. Pada model hewan, protein guanosis trifosfatase (GTPase) (yaitu protein pengikat GTP misalnya Ras, Rho dan Rac) telah dikaitkan dengan perkembangan kanker paru, dengan NF- κ B memediasi efek ini. Studi in vitro menunjukkan bahwa penghambatan GTPase dapat membalikkan EMT dan mengembalikan epitel ke morfologi normalnya.

Hubungan antara EMT dan kerusakan DNA yang menghasilkan pembentukan DNA *adduct* dan mutasi somatik yang membentuk onkogen (misalnya k-Ras) dan penghambat gen supresor tumor, yang diduga mendasari perkembangan kanker paru. Molekul pensinyalan ini memerlukan isoprenilasi agar aktif dan, seperti dijelaskan di atas, sangat penting untuk fungsi seluler melalui efek peningkatan regulasi pada faktor pengikat transkripsi, seperti NF- κ B dan protein aktivator-1, pusat ekspresi gen pada PPOK dan perkembangan kanker paru. Jika EMT merupakan kejadian pre-malignan yang penting maka proses inflamasi dan remodeling matriks yang mengarah ke PPOK juga dapat menyebabkan kanker paru, sehingga menjelaskan hubungan erat ini pada kelompok perokok yang rentan secara genetik.⁷⁷

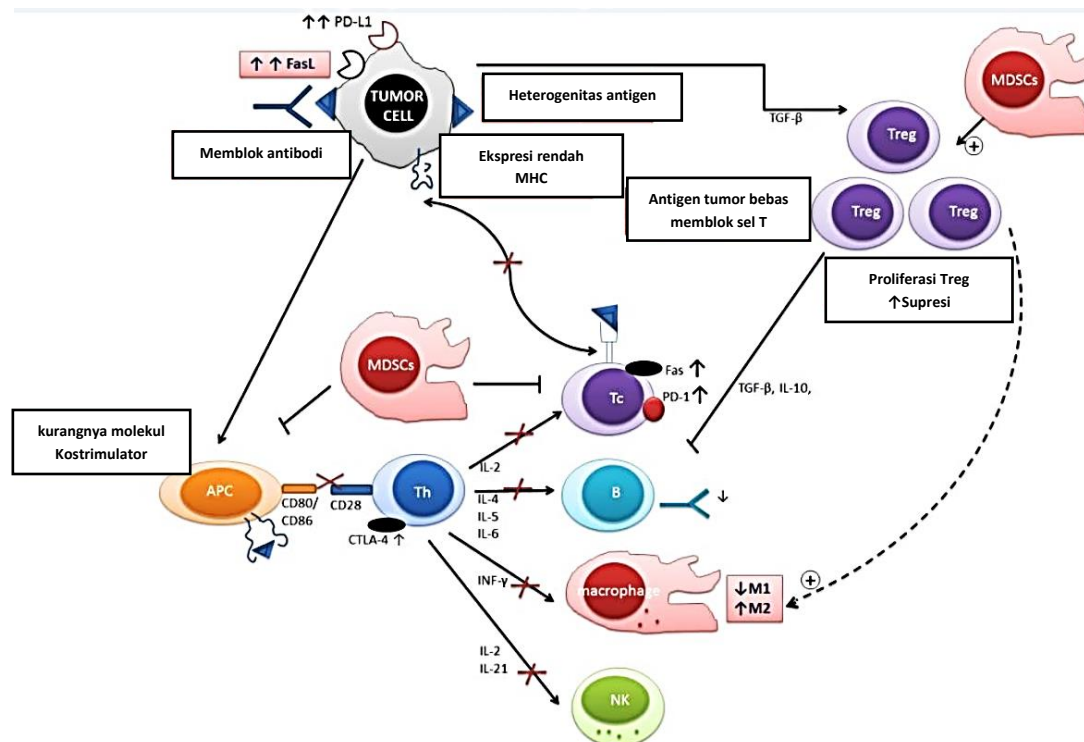
Kanker paru yang merupakan tumor solid mempunyai sifat *low antigenicity* dan fenotip heterogen yang dapat menghindari pertahanan sistem imunitas tubuh. Ada beberapa faktor yang mendukung terjadinya kanker paru pada individu lanjut usia yaitu kerusakan fungsi dari *Antigen Presenting Cell* (APC), meningkatnya konsentrasi IL-6, berkurangnya IL-2 dengan defisiensi efektor populasi limfosit T, polarisasi T helper 2 dan meningkatnya jumlah sel T helper tanpa kostimulasi molekul CD28.⁹ Sel imun utama yang aktif terhadap penghancuran antigen tumor adalah limfosit T sitotoksik (CD8+). Limfosit T sitotoksik dengan efektor lainnya masuk, dibantu dengan keberadaan tumor antigen terutama *Dendritic Cell* (DC) dan makrofag.¹⁸

Seperti halnya respon sitotoksik yang kompleks, fungsi supresi host terhadap kanker ditenggarai oleh tumor dengan memodifikasi lingkungan mikro tumor. Lingkungan mikro terdiri dari sel tumor, fibroblast, sel endotel, makrofag, DC, limfosit dan matriks ekstraseluler dengan banyak mediator (sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan dan enzim-enzim).¹⁹ Lebih lanjut lagi karakter lingkungan tumor tercipta misalnya saat terjadi perubahan kondisi seperti hipoksia, yang mana mempromosikan angiogenesis dan berdampak pada EMT dengan meningkatnya produksi matrix metalloproteinase (MMP-7, MMP-9). Tumor mempengaruhi kerja sitokin yang berefek terhadap DC yaitu berkurangnya fungsi pembawa antigen. Akibat pengaruh sel tumor, DC memiliki fenotip imatur dan membuat sel T makin toleran terhadap sel tumor seperti terlihat pada (gambar 2).²⁰

Pada pasien kanker paru, limfosit T regulasi (Tregs) memiliki peran penting. Limfosit T regulasi mampu menghambat fungsi limfosit T helper dan limfosit T sitotoksik (CD4+ dan CD8+), DC dan sel NK. Tregs mengespresikan *forkhead box* (Foxp3), CD25, glukokortikoid-*induced* TNF reseptor (GITR) (CD357), gen aktivasi limfosit 3 (LAG3), sitotoksik limfosit T antigen-4 (CTLA4) dan *downregulation* dari CD127 (IL-7R). Terbentuknya Tregs di picu oleh rangsangan dari tolerogenik DC, TGF- β dan IL-10. Kelompok Tregs dibentuk oleh: Tr1 (sel CD4+ diinduksi oleh IL10), Th2, Th3 (berperan oleh TGF- β), sel CD8+, NKT (CD4-/CD8-) dan sel regulator T (Tregs) "*natural*". Keadaan lingkungan tumor akan makin baik jika konsentrasi TGF- β tinggi dan terjadi konversi respon terhadap antigen (proses konversi berhubungan dengan DC).⁹ Jumlah dan fungsi Tregs meningkat pada keganasan. Keberadaan Tregs seperti halnya ekspresi Foxp3 pada kanker paru ditemukan sebagai faktor prognostik negatif.²¹

Pada pasien usia lanjut, sistem imunitas tubuh sudah menurun, salah satunya yaitu berkurangnya fungsi APC. Mekanisme lain dari lemahnya pertahanan antikanker dan kemampuan sel kanker untuk bersembunyi yaitu perubahan dari kostimulatori molekul pada sel kanker dan pada APC. Sel T merupakan populasi sitotoksik utama dan mengenali sel target dengan bantuan dari APC.²² Sel kanker melepaskan banyak sitokin yang mampu memperlihatkan efek penekan imun dalam lingkungan mikro kanker, salah satu yang paling dikenali yaitu COX-2. Telah dilaporkan pada pasien kanker paru konsentrasi COX-2 meningkat pada jaringan kanker

serta serum penderita kanker paru.²³ Peningkatan ekspresi COX-2 ditandai dengan peningkatan PGE2 yang mengakibatkan perubahan keseimbangan IL10 dengan IL12.^{24,25}



Gambar 2. Mekanisme Immunologi pada Kanker Paru

Dikutip dari ⁷⁸

2.5 Gejala Klinik

Sekitar 65%-75% pasien kanker paru mengalami batuk, sekitar 6%-35% pasien mengalami hemoptisis, dengan 3% pasien mengalami hemoptisis yang fatal. Sesak nafas terjadi pada sekitar 65% pasien, penyebab sesak napas pada kanker paru termasuk efusi pleura, pneumonia, dan komplikasi dari kemoterapi atau terapi radiasi, seperti

pneumonitis. Nyeri dinding dada terjadi pada sekitar 50%. Nyeri dada dapat terjadi karena penyebaran langsung dari tumor ke permukaan pleura. Secara umum pasien kanker paru kehilangan berat badan, nyeri tulang, sakit kepala, kelelahan dan anoreksia. Bila kanker tumbuh di sekitar saluran napas, keadaan ini dapat menghambat aliran udara, menyebabkan sesak napas. Hambatan ini dapat menyebabkan akumulasi sekret di belakang sumbatan, dan menyebabkan terjadinya pneumonia.²⁶

Kebanyakan gejala pada kanker paru (turunnya berat badan, demam, hilangnya nafsu makan, kelelahan) tidak spesifik. Pada kebanyakan kasus, kanker telah menyebar dari lokasi awalnya saat timbul gejala dan datang ke dokter. Lokasi umum untuk penyebarannya termasuk otak, tulang, kelenjar adrenal, hati, perikardium, dan ginjal. Suara serak yang terjadi karena paralisis nervus laringeus rekurens terjadi pada sekitar 18% pasien. Paralisis nervus phrenikus mungkin ditunjukkan dengan dispnea atau hemidiafragma yang terangkat pada foto toraks.

Tumor sulkus pulmonalis superior (tumor pancoast) mungkin datang dengan sindroma Horner dan ditandai dengan pleksopati brakhial serta rasa nyeri sepanjang serabut saraf yang terlibat. Invasi dinding dada seringkali ditandai dengan nyeri pleuritis yang menetap. Efusi pleura mungkin datang dengan dispnea, suara nafas melemah, dan pekak pada perkusi. Obstruksi esofagus mungkin menyebabkan disfagia. Obstruksi *vena cava superior* ditandai dengan edema pada wajah dan *plethora* serta dilatasi vena pada tubuh bagian atas, bahu, dan lengan. Meskipun keterlibatan perikardial

seringkali di temukan saat otopsi, pasien jarang datang dengan efusi perikardium simptomatik atau tamponade.²⁶

2.6 Diagnosis

Diagnosis ditegakkan berdasarkan:

2.6.1 Anamnesis

Gambaran klinik penyakit kanker paru tidak banyak berbeda dari penyakit paru lainnya, terdiri dari keluhan subjektif dan gejala obyektif. Dari anamnesis akan didapat keluhan utama dan perjalanan penyakit, serta faktor-faktor lain yang sering sangat membantu tegaknya diagnosis. Keluhan utama dapat berupa:³ batuk-batuk dengan / tanpa dahak (dahak putih, dapat juga purulen), batuk darah, sesak napas, suara serak, sakit dada, sulit / sakit menelan, benjolan di pangkal leher, serta sembab muka dan leher yang kadang-kadang disertai sembab lengan dengan rasa nyeri yang hebat.

2.6.2 Pemeriksaan Fisis

Tampilan umum (*performance status*) penderita yang menurun, penemuan abnormal terutama pada pemeriksaan fisis paru (suara napas yang abnormal), benjolan superfisial pada leher, ketiak atau di dinding dada, tanda pembesaran hepar atau asites, nyeri ketok di tulang-tulang.³

Tabel 1. Tampilan Umum Berdasarkan Skala Karnofsky dan WHO

Skala	WHO	Pengertian
90-100	0	Dapat beraktivitas normal, tanpa keluhan yang menetap.
70-80	1	Dapat beraktivitas normal tetapi ada keluhan berhubungan dengan sakitnya.
50-70	2	Mebutuhkan bantuan pada orang lain untuk aktivitas rutin
30-50	3	Sangat tergantung pada bantuan orang lain untuk aktivitas rutin
10-30	4	Tidak dapat bangkit dari tempat tidur

Dikutip dari 28

2.6.3 Pemeriksaan Tumor Marker

Tumor marker yang paling sering digunakan pada kanker paru adalah *neuron specific enolase* (NSE), *carcinoembryonic antigen* (CEA), *cytokeratin 19 fragments* (CYFRA 21-1), *squamous cell carcinoma antigen* (SCC), dan *cancer antigen-125* (CA-125).³ *Neuron Specific Enolase* merupakan isoensim glikolitik neurospesifik dari enolase. Terdiri dari dua rantai polipeptida yang sangat mirip, dan masing-masing memiliki berat molekul 39 kD, diproduksi di bagian sentral dan perifer dari neuron juga dari tumor malignant yang berasal dari *neuroectodermal*. Namun NSE juga dapat ditemukan pada eritrosit, sel plasma dan trombosit, NSE dapat keluar

ke serum jika pemisahan serum dan eritrosit tidak dilakukan dalam waktu 60 menit setelah pengambilan darah vena.²⁸

Carcinoembryonic antigen merupakan molekul glikoprotein dengan berat 180 kD, yang diproduksi selama perkembangan embrio dan fetus. Tumor marker ini merupakan salah satu tumor marker yang ditemukan dan memiliki sensitivitas yang tinggi untuk adenokarsinoma tahap lanjut (terutama pada keganasan kolon, namun ditemukan pada keganasan di payudara dan paru). Sensitivitas CEA tinggi pada adenokarsinoma dan karsinoma sel kecil paru.²⁸ *Squamous Cell Carcinoma Antigen* merupakan protein dengan berat molekul 48 kD, yang homolog kuat dengan *serpin family* dari penghambat protease. Pengukuran SCC dalam serum digunakan pada pasien *squamous cell carcinoma* pada serviks, esofagus, kepala dan leher juga paru. Salah satu tujuan pemeriksaan SCC pada kanker paru yaitu untuk membantu menentukan diagnosis histologinya.²⁸

Cancer Antigen-125 (CA-125) merupakan molekul dengan berat 200 kD. Tumor marker ini adalah antigen diferensiasi yang muncul pada jaringan fetus dari *coelomic epithelial derivatives* pemeriksaan CA-125 terutama pada kanker ovarium namun kadang ditemukan juga pada kanker payudara dan kanker paru. CYFRA 21-1 (*Cytokeratin 19 Fragments*) merupakan tumor marker yang baru. Pada penelitian histopatologi, dikemukakan bahwa CYFRA 21-1 amat banyak ditemukan pada kanker paru. CYFRA 21-1 merupakan tumor marker yang paling sensitif untuk kanker paru yaitu pada NSCLC juga pada tumor skuamous.²⁸

2.6.4 Pemeriksaan Radiologi

Hasil pemeriksaan radiologis adalah salah satu pemeriksaan penunjang yang mutlak dibutuhkan untuk menentukan lokasi tumor primer dan metastasis, serta penentuan *stage* penyakit berdasarkan sistem TNM. Pemeriksaan radiologi paru yaitu foto toraks PA/lateral, bila mungkin CT-scan toraks, bone scan, bone survey, USG abdomen dan Brain-CT dibutuhkan untuk menentukan letak kelainan, ukuran tumor dan metastasis.³

1. Foto toraks : Pada pemeriksaan foto toraks PA/lateral akan dapat dilihat bila masa tumor dengan ukuran tumor lebih dari 1 cm. Tanda yang mendukung keganasan adalah tepi yang ireguler, disertai identasi pleura, tumor satelit, dll. Pada foto toraks, tumor juga dapat ditemukan telah menginvasi dinding dada, juga bisa ada efusi pleura, efusi perikard dan metastasis intrapulmoner. Sedangkan keterlibatan KGB untuk menentukan N agak sulit ditentukan dengan foto toraks saja. Kewaspadaan dokter terhadap kemungkinan kanker paru pada seorang penderita penyakit paru dengan gambaran yang tidak khas untuk keganasan penting diingatkan. Seorang penderita yang tergolong dalam golongan resiko tinggi dengan diagnosis penyakit paru, harus disertai *follow up* yang teliti. Bila foto toraks menunjukkan gambaran efusi pleura yang luas harus diikuti dengan pengosongan isi pleura dengan punksi berulang atau pemasangan WSD dan ulangan foto toraks agar bila ada tumor primer dapat terlihat.

Keganasan harus dipikirkan bila cairan bersifat produktif, dan/atau cairan serohemoragik.²⁶

2. CT-Scan toraks dengan kontras : Teknik pencitraan ini dapat menentukan kelainan di paru secara lebih baik daripada foto toraks. CT-scan dapat mendeteksi tumor dengan ukuran lebih kecil dari 1 cm secara lebih tepat. Demikian juga tanda-tanda proses keganasan juga tergambar secara lebih baik, bahkan bila terdapat penekanan terhadap bronkus, tumor intra bronkial, atelektasis, efusi pleura yang tidak masif dan telah terjadi invasi ke mediastinum dan dinding dada meski tanpa gejala. Lebih jauh lagi dengan CT-scan, keterlibatan KGB yang sangat berperan untuk menentukan stage juga lebih baik karena pembesaran KGB (N1 s/d N3) dapat dideteksi. Demikian juga ketelitiannya mendeteksi kemungkinan metastasis intrapulmoner.²⁶

3. Pemeriksaan radiologik lain : Kekurangan dari foto toraks dan CT-scan toraks adalah tidak mampu mendeteksi telah terjadinya metastasis jauh. Untuk itu dibutuhkan pemeriksaan radiologik lain, misalnya *Brain-CT* untuk mendeteksi metastasis di tulang kepala / jaringan otak, *bone scan* dan/atau *bone survey* dapat mendeteksi metastasis diseluruh jaringan tulang tubuh dan *Positron emission tomography (PET)-Scan*.²⁶

2.6.5 Pemeriksaan Histopatologi

Diagnosis pasti kanker paru dapat ditegakkan berdasarkan pemeriksaan biopsi yang dapat memberikan informasi sitologi dan histopatologi. Bahan pemeriksaan dapat diambil dengan berbagai cara yaitu

bronkoskopi, biopsi aspirasi jarum, TBNA, TBLB, TTB. Biopsi jarum halus dapat dilakukan bila terdapat pembesaran KGB atau teraba massa yang dapat terlihat superfisial, punksi dan biopsi pleura harus dilakukan jika ada efusi pleura, torakoskopi medik dan sitologi sputum. Semua bahan yang diambil dengan pemeriksaan tersebut di atas harus dikirim ke laboratorium.³

2.6.6 Klasifikasi Histopatologi

Lebih dari 90% seluruh tumor kanker primer timbul pada jaringan epitel bronkial. Kanker ini berkumpul sehingga disebut bronkogenik karsinoma. Kanker paru diklasifikasikan sesuai dengan tipe histologi selnya, yaitu:³

1. Karsinoma sel kecil

Lokasi tumor ditengah-tengah, berkembang cepat, dan sering berbentuk maligna. Banyak bermetastasis melalui limfe dan sistem sirkulasi. Berhubungan dengan sindrom paraneoplastik. Prognosis jelek, dapat bertahan hidup biasanya tidak lebih dari 2 tahun dengan pengobatan.

2. Karsinoma bukan sel kecil

Mencakup karsinoma epidermoid/ karsinoma sel skuamous, adenokarsinoma tumor dan karsinoma sel besar. Pada karsinoma epidermoid/karsinoma sel skuamous sering kali terlokalisasi di tengah atau cabang bronkus segmental. Pada lokasi perifer, kavitas dapat terbentuk di jaringan paru, berhubungan erat dengan rokok, berkembang lambat, kurang invasif, metastasis sering kali terb atas di rongga toraks, termasuk nodus limfe regional, pleura, dan dinding dada, biasanya berhubungan dengan gejala dan obstruksi dan pneumonia, pasien mengeluh nyeri dada,

batuk, dispnea, dan hemoptisis. Adenokarsinoma tumor biasanya terletak di daerah perifer, berkembang lambat, penyebaran secara hematogen, frekuensi tinggi metastasis ke otak, letak lain termasuk adrenal, hati, tulang dan ginjal. Tipe predominan pada yang bukan perokok dan sering pada wanita, sering timbul dalam fibrotik paru. Sedangkan karsinoma sel besar terletak di perifer, lesi subpleura dengan nekrotik, sering kali berbentuk tumor bermassa lebih besar dari pada adenokarsinoma, berkembang lambat, prognosis buruk.

2.6.7 Klasifikasi Berdasarkan Stage

Stage kanker paru berdasarkan sistem TNM (T=Tumor Primer, N=Nodus Limfe, M=Metastasis).²⁹

Tumor Primer (T)

Tx : Tumor primer tidak dapat dinilai, atau tumor dibuktikan dari terdapatnya sel-sel ganas dalam sputum atau bilasan bronkus tetapi tidak tampak dengan pemeriksaan pencitraan atau bronkoskopi

Tis : Karsinoma in situ

T0 : Tak ada tumor primer

T1 : Tumor \leq 3 cm pada dimensi terbesar, dikelilingi oleh paru atau *pleura visceralis* dan tak ada bukti-bukti invasi proksimal dari bronkus dalam lobus pada bronkoskopi; T1mi : Adenokarsinoma invasi minimal ; T1a :

Tumor \leq 1 cm T1b : Tumor $>$ 1 cm tapi \leq 2 cm ; T1c : Tumor $>$ 2 tapi \leq 3

T2 : Tumor $>$ 3 cm tapi \leq 5 cm, atau tumor primer pada ukuran apa pun dengan tambahan atelektatis atau pneumonitis obstruktif dan membesar

kearah hilus. Pada bronkoskopi, ujung proksimal tumor yang tampak, ≥ 2 cm distal dari karina. Setiap atelektasis atau pneumonia obstruktif yang menyertai, harus melibatkan kurang dari sebelah paru dan tidak ada efusi pleura; T2a : Tumor > 3 cm tapi ≤ 4 cm ; T2b : Tumor > 4 cm tapi ≤ 5 cm
T3 : Tumor > 5 cm tapi ≤ 7 cm atau dengan ukuran berapa pun, langsung membesar dan menyebar ke struktur di sekitarnya seperti dinding dada (termasuk tumor sulkus superior), pleura parietal, pericardium, saraf prenikus, nodul pada lobus yang sama dengan tumor primer.

T4 : Tumor > 7 cm atau tumor dari berbagai ukuran yang menyerang salah satu dari berikut: diafragma, mediastinum, jantung, pembuluh darah besar, trakea, saraf laringeal rekuren, esofagus, tubuh vetebral, carina; tumor terpisah nodul dalam lobus ipsilateral yang berbeda.

Tx : Tiap tumor yang tidak bisa diketahui atau dibuktikan dengan radiografi atau bronkoskopi, tapi didapatkan sel ganas dari sekresi bronkopulmoner.

N = Nodus Limfe

N0 : Tidak ada metastasis simpul getah bening regional

N1 : Terdapat tanda terkenanya kelenjar peribronkial/atau hilus homolateral, termasuk penjalaran/pembesaran langsung tumor primer

N2 : Metastasis di mediastinal ipsilateral dan/atau kelenjar getah bening subkrania

N3 : Metastasis di hilus kontralateral mediastinal, kontralateral, sisi tak sama panjang ipsilateral atau kontralateral, atau kelenjar getah bening supraklavikula

Nx : Syarat minimal untuk membuktikan terkenanya kelenjar regional tak terpenuhi.

M = Metastasis

M0 : Tak ada bukti metastasis jauh

M1 : Terdapat bukti metastasis jauh ; M1a : Tumor nodul yang terpisah dalam lobus kontralateral, tumor pleura dengan nodul atau efusi pleura ganas (atau perikardia) ; M1b : Metastasis 1 organ diluar toraks ; M1c: Beberapa metastasis pada 1 atau beberapa organ diluar toraks.

Mx : Syarat minimal untuk menentukan metastasis jauh tak bisa dipenuhi

2.7 Kesintasan KPKBSK

Banyak faktor yang mempengaruhi kesintasan pada pasien KPKBSK. Selain terapi, faktor utama yang menentukan prognosis kanker paru adalah stadium penyakit.⁷⁹ Pasien dengan KPKBSK lokal, yang berarti kanker belum menyebar di luar paru, tingkat kelangsungan hidup 5 tahun secara keseluruhan adalah 63%. Untuk KPKBSK regional, yang berarti kanker telah menyebar di luar paru ke area terdekat, tingkat kelangsungan hidup 5 tahun adalah sekitar 35%. Ketika kanker telah menyebar ke bagian tubuh yang jauh atau metastasis tingkat kelangsungan hidup 5 tahun adalah 7%. Penting untuk dicatat bahwa terapi yang lebih baru seperti target terapi

dan imunoterapi memungkinkan pasien kanker paru metastasis untuk hidup lebih lama daripada sebelumnya.⁸⁰

Karakteristik pasien kanker juga berperan pada kesintasan pasien, antara lain usia, jenis kelamin, status merokok, PS dan tipe histopatologi. Kanker paru identik dengan penyakit keganasan usia tua. Umur pada saat diagnosis mempengaruhi prognosis kanker paru. Peningkatan umur menyebabkan akumulasi zat-zat karsinogenik dalam tubuh dan kerusakan genetik. Selain itu, peningkatan umur menyebabkan penurunan imunitas, penurunan perbaikan DNA dan menyebabkan hilangnya regulasi sel yang memfasilitasi terjadinya karsinogenesis dalam tubuh. Setiap kenaikan 10 tahun akan meningkatkan 30% risiko kematian.⁸¹ Studi di Australia oleh Yu dkk. menunjukkan *survival* perempuan dengan kanker paru secara signifikan lebih baik daripada subjek laki-laki. Perbedaan bermakna ini dikarenakan perbedaan histologi, stadium saat terdiagnosis, pengobatan, dan status merokok.⁸²

Merokok juga dikaitkan dengan kesintasan pasien KPKBSK. Lee S, dkk. meneliti 313 pasien KPKBSK yang pernah merokok dan tidak pernah merokok. *Median survival* kelompok yang tidak pernah merokok jauh lebih baik (41.9 bulan) dibandingkan kelompok yang pernah merokok (21.1 bulan), $p = 0.027$. *Median survival* untuk kelompok perokok saat ini (*current smoker*) dan mantan perokok adalah 14,7 bulan dan 22,6 bulan, masing-masing.⁸³ Penelitian Toh CK, dkk. juga menunjukkan *median survival* yang lebih baik pada subjek yang bukan perokok (18.5 bulan) dibandingkan

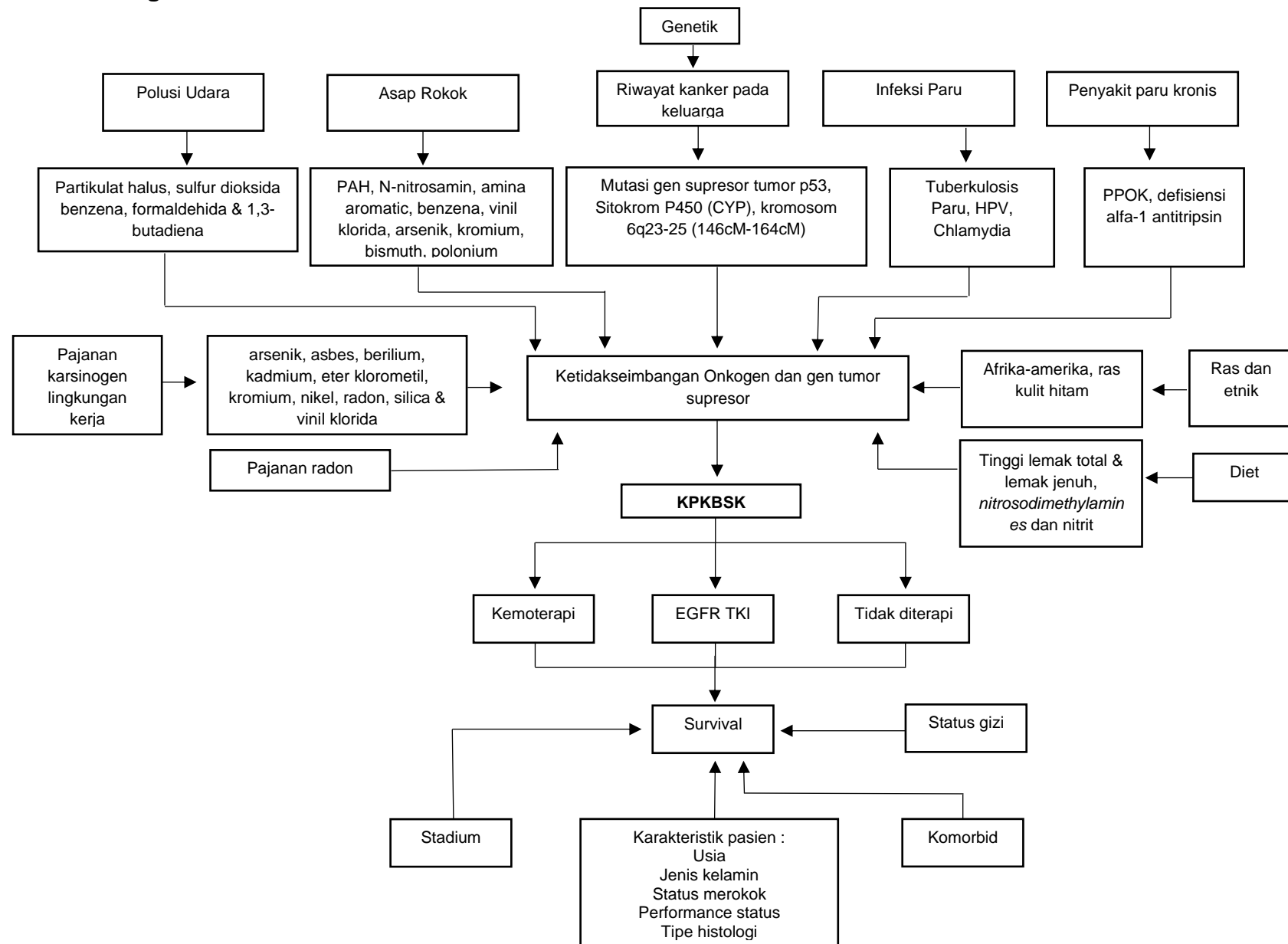
dengan subjek perokok (13.6 bulan), meskipun perbedaan ini tidak bermakna signifikan secara statistik.⁸⁴

PS menjadi faktor prognostik yang penting untuk kelangsungan hidup selain stadium klinis. penelitian Lee CK dkk.⁸⁵ dan penelitian Mok TS dkk.⁸⁶ yang mendapatkan bahwa PS 1-2 bermakna mempengaruhi ketahanan hidup pada pasien KPKBSK non-skuamosa khususnya adenokarsinoma yang mendapatkan terapi EGFR-TKI dan yang mendapat kemoterapi *platinum based*. Berdasarkan jenis histologi jenis adenokarsinoma mempunyai ketahanan hidup yang lebih baik jika dibandingkan dengan tipe lain, apalagi jika masih dalam stage awal. Penelitian Soetandyo N dkk. memperlihatkan bahwa angka kematian lebih tinggi pada pasien karsinoma sel skuamosa (10,5%) dibandingkan dengan adenokarsinoma (4,9%). Pada adenokarsinoma, metastasis merupakan risiko utama untuk progresifitas kanker (RR = 1,35, 95% CI = 1,09-1,66).⁸⁷

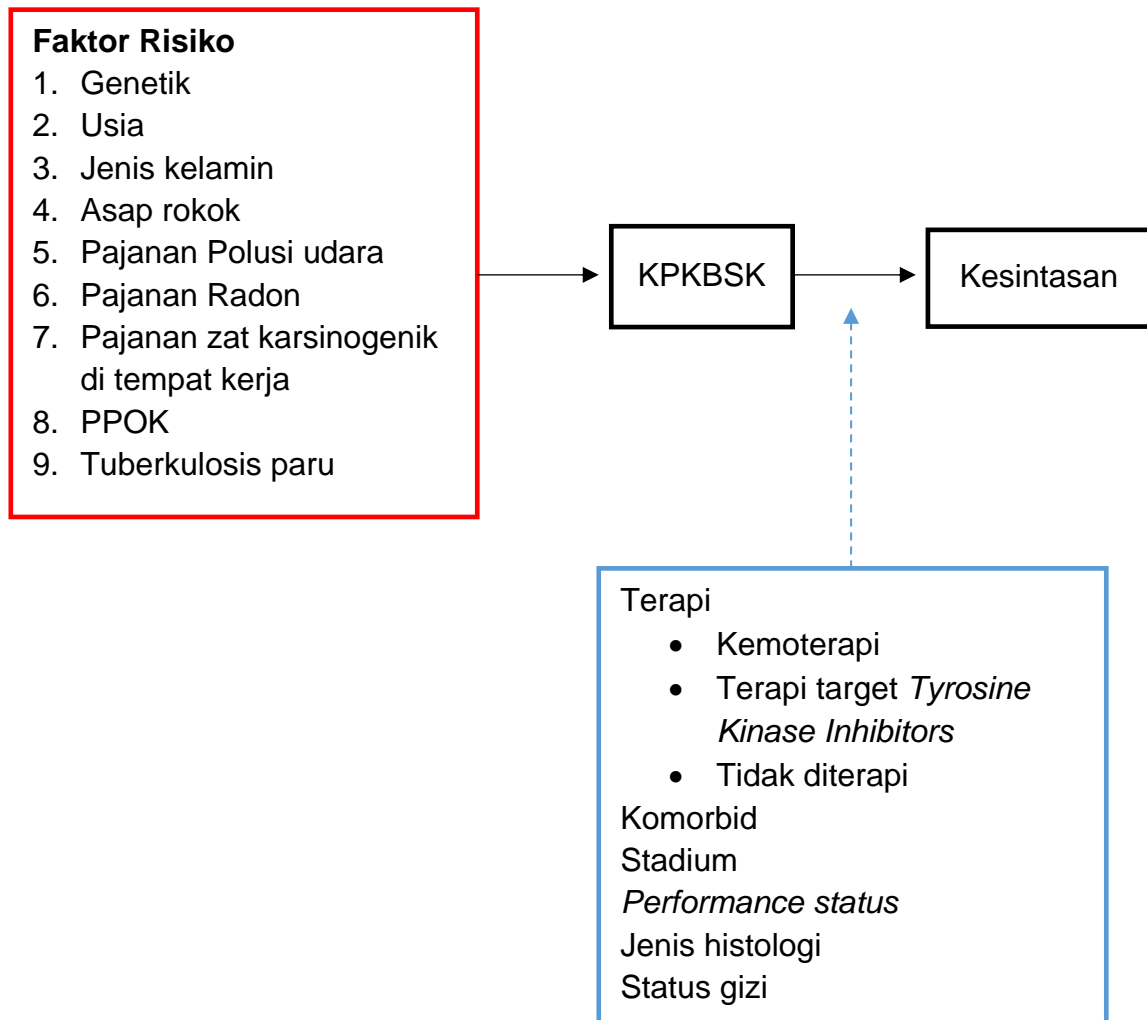
Selain itu komorbid yang terdapat pada pasien KPKBSK seperti penyakit infeksi di organ lain,⁸⁸ terdapatnya penyakit keganasan lain,⁸⁹ penyakit autoimun dan penyakit infeksi kronik lain di paru turut memberikan andil yang besar dalam kesintasan pasien.⁹⁰ Status gizi secara keseluruhan turut menentukan hasil terapi yang akan mempengaruhi kesintasan pada pasien.⁹¹ Antara 34,5% dan 69% pasien dengan kanker paru berisiko kekurangan gizi. Hasil. Meta-analisis menunjukkan bahwa pasien kanker paru dengan status gizi baik memiliki kualitas hidup yang lebih baik daripada pasien malnutrisi. Risiko kematian secara signifikan lebih tinggi

pada pasien kanker paru malnutrisi dibandingkan pasien dengan gizi baik (HR = 1,53, 95% CI = 1,25-1,86, p <0,001). Status gizi secara signifikan terkait dengan kelangsungan hidup, Status gizi merupakan parameter klinis dan prognostik yang signifikan dalam penilaian pengobatan kanker paru. Malnutrisi dikaitkan dengan hasil yang lebih buruk dalam hal kelangsungan hidup secara keseluruhan, waktu untuk perkembangan tumor, dan kualitas hidup pada pasien yang dirawat karena kanker paru. ⁹¹

2.8 Kerangka Teori



2.9 Kerangka Konsep



Keterangan :

Variabel bebas

Variabel terikat

Variabel perancu