

**EFIKASI DAN KEAMANAN KEMOTERAPI LINI PERTAMA PADA
PASIEN KANKER PARU KARSINOMA BUKAN SEL KECIL
(KPKBSK) STADIUM LANJUT**

*EFFICACY AND SAFETY OF FIRST LINE CHEMOTHERAPY FOR
ADVANCED STAGE NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA (NSCLC)*

dr. NIRMALASARI

C185182002



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

**EFIKASI DAN KEAMANAN KEMOTERAPI LINI PERTAMA PADA
PASIE KANKER PARU KARSINOMA BUKAN SEL KECIL
(KPKBSK) STADIUM LANJUT**

*EFFICACY AND SAFETY OF FIRST LINE CHEMOTHERAPY FOR
ADVANCED STAGE NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA (NSCLC)*

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat
memperoleh gelar
DOKTER SPESIALIS 1

Disusun dan diajukan oleh
dr. NIRMALASARI
C185182002

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

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul “Efikasi dan Keamanan Kemoterapi Lini Pertama Pada Pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) Stadium Lanjut” adalah benar karya saya dengan arahan komisi pembimbing (dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K), FAPSR sebagai pembimbing utama serta Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), FISR sebagai pembimbing pendamping). Karya Ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun 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, 15 September 2022



Nirmalasari
NIM: C185182002

HALAMAN PENGESAHAN

UJIAN AKHIR PENELITIAN

Program Pendidikan Dokter Spesialis-1 (Sp.1)
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

Disetujui untuk diseminarkan: Efikasi dan Efek Samping Kemoterapi Pada
Pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) Stadium Lanjut

Nama : dr. Nirmalasari
NIM : C185182002
Program Pendidikan : Dokter Spesialis-1 (Sp.1) FK Unhas
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Tahun Masuk : Januari 2019
Tempat : Ruang Pertemuan Pulmonologi dan Kedokteran
Respirasi Lantai 2 RSP Unhas Makassar

Makassar, 15 September 2022

Pembimbing I


dr. Arif Santoso, Sp.P(K), Ph.D, FAPSR

Komisi Penasehat,

Pembimbing II



Dr.dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), FISR

Mengetahui,

**Manajer Program Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin**


Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN
NIP: 19741031 200801 1 009

ABSTRAK

Nama : Nirmalasari
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Judul : Efikasi dan Efek Samping Kemoterapi Pada Pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) Stadium Lanjut

Latar Belakang : Kanker paru primer merupakan kanker yang berasal dari epitel saluran napas. Berdasarkan data dari GLOBOCAN 2020, terdapat lebih dari dua juta kasus baru kanker paru (11,4%) yang menempati urutan kedua di dunia. Kemoterapi merupakan pengobatan kanker dengan pemberian bahan kimia yang menghambat pertumbuhan sel kanker. Kemoterapi untuk kanker paru diduga bukan hanya memiliki efek yang menguntungkan tetapi juga memiliki sedikit efek yang merugikan terhadap jaringan normal. Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk menilai efikasi dan efek samping pengobatan kemoterapi pada pasien kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK).

Metode : Penelitian ini menggunakan studi kohort retrospektif untuk mengevaluasi respons terapi pada pasien stadium lanjut KPKBSK pada Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo (RSWS) pada periode Januari 2017-Desember 2019. Tiap sampel pada penelitian ini akan dievaluasi respon subjektif, semisubjektif, objektif dan efek samping dari pengobatan kemoterapi lini pertama

Hasil : Evaluasi respons subjektif pada pasien ditemukan 66.1% mengalami perbaikan gejala klinis setelah mendapatkan kemoterapi. Evaluasi respons semisubjektif terhadap kemoterapi yang dinilai berdasarkan perubahan indeks massa tubuh (IMT) menunjukkan 61% mengalami respons menetap dan 39% mengalami penurunan berat badan. Evaluasi respons objektif yang dinilai berdasarkan kriteria RECIST 1.1 ditemukan respons stabil (SD) pada 59.3% pasien diikuti dengan progresif (PD) pada 27.1% pasien dan respons sebagian (PR) sebanyak 13.6% pasien. Mean survival time KPKBSK mencapai 10 bulan dengan rentang 7.8 – 13 bulan dengan median survival time mencapai 8 bulan.

Kesimpulan : Secara umum *overall response rate* pasien KPKBSK cukup rendah, namun pengobatan kemoterapi memberikan total *clinical response rate* cukup baik sehingga memberikan keuntungan dari segi klinis bagi pasien. *Mean survival time* KPKBSK mencapai 10 bulan dengan rentang 7.8 – 13 bulan dengan median survival time mencapai 8 bulan

Kata Kunci: *Kemoterapi, Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK), Efikasi, Efek samping*

ABSTRACT

Nama : Nirmalasari
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Judul : Efficacy and Side Effects of Chemotherapy in Advanced Stage
Non-Small Cell Lung Cancer Patients

Background : Primary lung cancer is cancer originating from the airway epithelium. Based on data from GLOBOCAN 2020, there are more than two million new cases of lung cancer (11.4%) which ranks second in the world. Chemotherapy is a cancer treatment by giving chemicals that inhibit the growth of cancer cells. Chemotherapy for lung cancer is thought to have not only a beneficial effect but also a slight detrimental effect on normal tissues. Therefore, this study aims to assess the effects and side effects of chemotherapy treatment in non-small cell lung cancer patients.

Method : This study uses a retrospective cohort study to evaluate the response to therapy in patients with advanced stage non-small cell lung cancer patients at Wahidin Sudirohusodo Hospital (RSWS) in the period January 2017-December 2019. Each sample in this study will be evaluated for subjective, semi-subjective, objective responses and side effects of treatment. first line chemotherapy.

Result : Evaluation of subjective response in patients found 66.1% experienced improvement in clinical symptoms after receiving chemotherapy. Semi-subjective evaluation of response to chemotherapy assessed based on changes in body mass index (BMI) showed that 61% experienced a persistent response and 39% experienced weight loss. Objective response evaluation assessed according to RECIST 1.1 criteria found stable response (SD) in 59.3% of patients followed by progressive (PD) in 27.1% of patients and partial response (PR) in 13.6% of patients. The non-small cell lung cancer patients mean survival time reached 10 months with a range of 7.8 – 13 months with a median survival time of 8 months.

Conclusion : The overall response rate of non-small cell lung cancer patients is quite low, but chemotherapy treatment provides a good total clinical response rate so that it provides clinical benefits for patients. The non-small cell lung cancer mean survival time reaches 10 months with a range of 7.8 – 13 months with a median survival time of 8 months

Keyword : *Chemotherapy, Lung Cancer Non-Small Cell Carcinoma, Efficacy, Side Effects*

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 pada waktu penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
2. **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K), FISR** 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. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD, (K-P), Dr.dr. Erwin Arief, Sp.P (K), Sp.PD, (K-P), dan dr. Harry Akza Putrawan, Sp.P (K)** sebagai Tim Penguji yang tidak jemu-jemu 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 di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan **Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes,Sp.PD-KGH, Sp.GK(K)** selaku Dekan Fakultas kedokteran UNHAS saat ini.

3. **dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K),Ph.D** selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran UNHAS sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan **Dr. dr. A. M. Takdir Musba, Sp.An-KMN** selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran UNHAS saat ini.
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 Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, 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 di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dan **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), FISR** sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS saat ini.
6. **Dr. dr. Nurjannah Lihawa, Sp.P(K)** sebagai Sekretaris Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

7. 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), dan dr.Sitti Nurisyah, Sp.P(K)** atas segala bimbingan dan pengarahan yang sangat berguna selama penulis mengikuti pendidikan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK UNHAS.
8. Teman-teman seangkatan Soulmate 2019, **dr. Sry Rahayu Alimuddin, dr. Devi Grania Amelia Salakede, dr. Muhammad Ayip, dr. Asrul Abdul Azis, dan dr. Musannif Ziad** yang selalu memberikan semangat selama pendidikan termasuk selama proses menyelesaikan Tesis ini.
9. Staf Administrasi dan Rekan-Rekan PPDS Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
10. Orang tua, suami, anak dan Keluarga Besar yang telah memberikan dukungan moral maupun material serta teman-teman yang telah banyak membantu dalam penyelesaian tesis ini.
11. 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. Aamin YRA

Makassar, 15 September 2022



Penulis

DAFTAR ISI

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
ABSTRAK.....	v
ABSTRACT.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR TABEL.....	xv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.5 Hipotesis Penelitian.....	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Kanker Paru.....	7
2.2 Kemoterapi.....	27
2.2.1. Definisi.....	27
2.2.2. Mekanisme Kerja Obat Antikanker.....	27
2.2.3. Obat Antikanker.....	33
2.3 Evaluasi Pengobatan Kemoterapi.....	35
2.3.1 Efikasi Kemoterapi.....	36
2.3.2 Efek Samping Kemoterapi.....	41
2.4 Kerangka Teori.....	43
2.5 Kerangka Konsep.....	44
BAB III METODE PENELITIAN.....	45
3.1..Rancangan Penelitian.....	45
3.2..Tempat dan Waktu Penelitian.....	45

3.3..Populasi Penelitian.....	45
3.4..Subjek dan Cara Pemilihan Subjek.....	46
3.5..Besarnya Sampel.....	46
3.6..Kriteria Objektif.....	46
3.7..Bahan dan Alat Penelitian.....	47
3.8..Variabel Penelitian.....	47
3.9..Prosedur Penelitian.....	49
3.10 Analisis Hasil.....	50
3.11 Alur Penelitian.....	50
3.12 Batasan Operasional.....	51
3.13 Etika Penelitian.....	56
BAB IV HASIL PENELITIAN.....	57
4.1. Karakteristik Pasien.....	58
4.2. Efikasi Kemoterapi.....	64
4.3. Keamanan Kemoterapi.....	71
4.4. Analisis Masa Tahan Hidup (<i>Survival analysis</i>).....	77
BAB V PEMBAHASAN.....	81
5.1. Karakteristik Pasien.....	81
5.2. Efikasi Kemoterapi.....	86
5.3. Keamanan Kemoterapi.....	91
5.4. Kesintasan Pasien Kanker Paru.....	94
BAB VI RINGKASAN, KESIMPULAN DAN SARAN.....	97
6.1. Ringkasan.....	97
6.2. Kesimpulan.....	98
6.3. Saran.....	99
DAFTAR PUSTAKA.....	100

DAFTAR SINGKATAN

CEA	: <i>Carcinoembryonic Antigen</i>
CK5	: <i>Cytokeratin 5</i>
CR	: <i>Complete Respons</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EGFR	: <i>Epidermal Growth Factor Reseptor</i>
KGB	: <i>Kelenjar Getah Bening</i>
KPKBSK	: <i>Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil</i>
KPKSK	: <i>Kanker Paru Karsinoma Sel Kecil</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
PD	: <i>Progressive Disease</i>
PET	: <i>Positron Emission Tomography</i>
PR	: <i>Partial Respons</i>
RECIST	: <i>Response Evaluate Criteria In Solid Tumors</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
SCC	: <i>Squamous Cell Carcinoma</i>
SD	: <i>Stable Disease</i>
TBLB	: <i>Transbronchial Lung Biopsy</i>
TBNA	: <i>Transbronchial Needle Aspiration</i>
TTB	: <i>Transthoracic Biopsy</i>
TTF-1	: <i>Thyroid Transcription Factor-1</i>
TTP	: <i>Time To Progression</i>
UICC	: <i>Union for International Cancer Control</i>
USG	: <i>Ultrasonography</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Mekanisme Kerja Obat Antikanker dalam Siklus Sel.....	28
Gambar 2.2 Mekanisme Kerja Obat Antikanker Berdasar Siklus Sel.....	30
Gambar 2.3 Kerangka Teori.....	43
Gambar 2.4 Kerangka Konsep.....	44
Gambar 4.1 Grafik masa tahan hidup (<i>survival time</i>) pasien KPKBSK secara keseluruhan	78
Gambar 4.2 Grafik masa tahan hidup (<i>survival time</i>) pasien KPKBSK berdasarkan jumlah siklus kemoterapi.....	79
Gambar 4.3 Grafik masa tahan hidup (<i>survival time</i>) pasien KPKBSK berdasarkan jenis pengobatan.....	80

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Pembagian Tampilan Umum Berdasarkan Skor <i>Karnofsky</i> dan WHO	14
Tabel 2.2 <i>Staging</i> Kanker Paru.....	21
Tabel 2.3 <i>Overall</i> Respons Pasien dengan Lesi Target dan Lesi Non Target.....	40
Tabel 2.4 Kriteria Efek Samping Obat Antikanker Menurut WHO.....	41
Tabel 4.1 Karakteristik Pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil.....	58
Tabel 4.2 Karakteristik Pasien Kanker Paru berdasarkan Histologi dan Pengobatan Kemoterapi.....	60
Tabel 4.3 Karakteristik Pasien berdasarkan Jenis Tumor.....	61
Tabel 4.4 Jenis Pengobatan berdasarkan Jenis Tumor.....	62
Tabel 4.5 Stadium Tumor berdasarkan Jenis Tumor.....	63
Tabel 4.6 Respons subjektif terhadap Kemoterapi Lini I.....	64
Tabel 4.7 Respons Pengobatan Subjektif berdasarkan Jenis Pengobatan Lini I.....	66
Tabel 4.8 Respons Semisubjektif terhadap Kemoterapi Lini I.....	67
Tabel 4.9 Respons Pengobatan Semisubjektif berdasarkan Jenis Pengobatan	68
Tabel 4.10 Respons Objektif terhadap Kemoterapi Lini I.....	69
Tabel 4.11 Respons Pengobatan Objektif berdasarkan Jenis Pengobatan.....	70
Tabel 4.12 Respons Pengobatan berdasarkan Siklus Pengobatan.....	71
Tabel 4.13 Efek samping Kemoterapi berdasarkan Siklus Pengobatan.....	72
Tabel 4.14 Efek samping hematologi kemoterapi berdasarkan jenis pengobatan. 74	
Tabel 4.15 Efek samping non hematologi Kemoterapi.....	75
Tabel 4.16 Efek samping non hematologi berdasarkan jenis pengobatan.....	76
Tabel 4.17 Analisis <i>Survival Time</i> berdasarkan jumlah siklus Kemoterapi.....	78
Tabel 4.18 Analisis <i>Suvival Time</i> berdasarkan jenis pengobatan.....	79

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker paru primer secara definisi merupakan kanker atau sel ganas yang berasal dari epitel saluran napas. Secara global, kasus kanker paru dan angka mortalitas akibat kanker paru semakin meningkat. Berdasarkan data dari GLOBOCAN 2020, terdapat lebih dari dua juta kasus baru kanker paru (11,4%) yang menempati urutan kedua kasus baru kanker terbanyak setelah kanker payudara (11,7%) serta menjadi penyebab terbanyak kematian akibat kasus kanker dengan angka sekitar 1,8 juta (18%) atau satu dari lima kasus kanker paru mengalami kematian pada tahun 2020.¹ Data dari Komite Penanggulangan Kanker Nasional di Indonesia pada tahun 2017 mengemukakan bahwa kanker paru menempati urutan ketiga untuk jenis kanker terbanyak dan menjadi penyebab utama kematian akibat kasus kanker baik pada laki-laki maupun perempuan.²

Berdasarkan klasifikasi *World Health Organization* (WHO), kanker paru dibedakan menjadi menjadi dua tipe secara histologis, yaitu sekitar 10-15% memiliki tipe kanker paru karsinoma sel kecil (KPKSK) atau *small cell lung cancer* (SCLC) dan 80-85% berjenis kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) atau *non-small cell lung carcinoma* (NSCLC) yang terdiri atas beberapa sub tipe antara lain: karsinoma skuamosa (*epidermoid carcinoma*) adenokarsinoma dan karsinoma sel besar (*large cell carcinoma*).³ Modalitas utama terapi KPKBSK adalah pembedahan reseksi bila *stage* dan kondisi umum

memungkinkan. Namun, apabila kondisi tidak memungkinkan serta pasien berada dalam stadium lanjut seperti IIIB & IV, maka pembedahan reseksi tidak dapat dilakukan dan lebih dianjurkan kemoterapi.²

Kemoterapi merupakan pengobatan kanker dengan pemberian bahan kimia yang menghambat pertumbuhan sel kanker. Kemoterapi untuk kanker paru harus berdasarkan atas eliminasi sel-sel tumor dengan sedikit efek yang merugikan terhadap jaringan normal. Sel kanker tumbuh lebih cepat daripada jaringan normal yang menghasilkan sel itu. Oleh karena itu, zat-zat penghambat pertumbuhan dapat memperlambat progresivitas proses penyakit. Obat antikanker dalam kemoterapi dapat menghambat pertumbuhan jaringan kanker pada tingkat selular serta menghentikan replikasi sel pada proses siklus sel. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) merekomendasikan kemoterapi regimen obat antikanker berbasis platinum dengan 2 macam obat (*platinum based, doublet regimen*).⁴

Evaluasi kemoterapi KPKBSK dilakukan untuk menilai efikasi (respons) dan efek samping obat antikanker yang digunakan dalam regimen kemoterapi. Evaluasi respons obat dapat dilakukan dengan melihat perubahan secara klinis dan radiologis. Perubahan klinis dinilai dengan melihat perbaikan pada keluhan utama (respons subjektif), perubahan berat badan dan perbaikan tampilan (semisubjektif) dan perubahan pada tumor yang dinilai objektif dengan menggunakan kriteria *response evaluate criteria in solid tumors* (RECIST). Penilaian efikasi respons terapi dikategorikan dalam empat hasil, yaitu respons komplet (*complete response*, CR), respons sebagian (*partial response*, PR), respons menetap (*stable disease*), dan progresif (*progressive disease*).⁴

Evaluasi efek samping kemoterapi pada KPKBSK penting untuk dilakukan karena obat-obat antikanker tidak hanya bekerja pada sel kanker, melainkan juga pada sel normal terutama sel yang memiliki sifat tumbuh cepat. Evaluasi ini dapat dilakukan berdasarkan respons hematologis dan nonhematologis. Menurut kriteria WHO, derajat berat ringannya efek samping terbagi atas *grade* 0 – 4. *Grade* 3 dan 4 termasuk dalam efek samping berat sehingga perlu dipertimbangkan untuk menunda pemberian obat antikanker dengan regimen yang digunakan untuk siklus berikutnya.⁴

Beberapa penelitian telah melaporkan efek dari pemberian kemoterapi pada KPKBSK. Supriadi dkk. (2014) Melaporkan angka kesintasan satu tahun pasien KPKBSK yang mendapat kemoterapi lini pertama dengan Karboplatin dan Etoposid adalah 26,7%, angka kesintasan satu tahun dengan Karboplatin dan Paklitasel 14,6% dan Karboplatin dan gemitabin sebesar 31,6%.⁵

Marlina dkk. (2010) menilai respons subjektif dan toksisitas pasien KPKBSK terhadap kemoterapi regimen Sisplatin + Etoposid. Hasilnya menunjukkan respons subjektif lebih banyak menyertai pasien dengan *stable disease* (60%). Regimen ini menghasilkan respons objektif berupa *partial response* pada 8,6% pasien dan *stable disease* pada 71,4% (*response rate* 8,6% dan respons klinis 80% secara keseluruhan).⁶

Nazaruddin dkk. (2013) menemukan efek toksisitas berupa trombositopenia pada penggunaan regimen KG sebesar 34,2%, KP 5,1% dan KE 5,3%. Selain itu, ia juga menemukan bahwa anemia, leukopenia, dan

granulositopenia lebih sering terlihat pada regimen yang mengandung Gemcitabin.⁷

Berdasarkan penelusuran pustaka, belum ditemukan penelitian yang menjelaskan karakteristik respons kemoterapi lini pertama pada pasien KPKBSK di Makassar, khususnya yang dirawat di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo. Oleh karena itu, peneliti ingin melakukan evaluasi terhadap efikasi dan keamanan kemoterapi lini pertama pada pasien kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) stadium lanjut.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka dapat dikemukakan rumusan masalah sebagai berikut :

Bagaimana respons pengobatan pada pasien stadium lanjut kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK).

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui efikasi dan keamanan kemoterapi lini pertama pada pasien stadium lanjut kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK).

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik demografis (usia, jenis kelamin, suku, riwayat merokok) pada pasien stadium lanjut kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK).

2. Mengetahui jenis kemoterapi yang diberikan pada pasien stadium lanjut kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK).
3. Mengevaluasi respons pengobatan pada pasien stadium lanjut kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) berdasarkan respons subjektif.
4. Mengevaluasi respons pengobatan pada pasien stadium lanjut kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) berdasarkan respons semisubjektif.
5. Mengevaluasi respons pengobatan pada pada pasien stadium lanjut kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) berdasarkan respons objektif dengan kriteria RECIST.
6. Mengevaluasi efek samping pengobatan pada pasien stadium lanjut kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Peneliti

1. Memberikan ilmu dan pengetahuan dalam menilai respons pengobatan kemoterapi pada pasien stadium lanjut kanker paru karsinoma bukansel kecil (KPKBSK) sehingga dapat memperbaiki kualitas hidup pasien KPKBSK.

2. Mengetahui efikasi dan keamanan pengobatan kemoterapi pada pasien stadium lanjut kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK).

1.4.2 Bagi Pasien

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam pemilihan modalitas pengobatan pasien dengan kanker paru.

1.4.3 Bagi Instansi Pendidikan

1. Memberikan informasi dan data ilmiah tentang respons pengobatan kemoterapi pada pasien stadium lanjut kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK).
2. Dapat digunakan sebagai acuan untuk penelitian lebih lanjut mengenai respons terapi pada pasien stadium lanjut kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK).

1.5 Hipotesis Penelitian

H0: Tidak terdapat efikasi dan keamanan yang baik dari kemoterapi lini pertama pada pasien stadium lanjut kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK).

H1: Terdapat efikasi dan keamanan yang baik dari kemoterapi lini pertama pada pasien stadium lanjut kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kanker Paru

2.1.1 Definisi

Kanker paru adalah keganasan yang berasal dari luar paru (metastasis tumor paru) maupun yang berasal dari paru sendiri (primer). Dalam pengertian klinik yang dimaksud dengan kanker paru primer adalah tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus (karsinoma bronkus = *bronchogenic carcinoma*) dimana kelainan dapat disebabkan oleh kumpulan perubahan genetika pada sel epitel saluran napas yang dapat mengakibatkan proliferasi sel yang tidak dapat dikendalikan.²

Berdasarkan klasifikasi histologis WHO tahun 2004, kanker paru dibagi ke dalam dua jenis yaitu kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) dan kanker paru karsinoma sel kecil (KPKSK).⁵ Perbedaan di antara keduanya ialah KPKSK memiliki agresivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan KPKBSK, tetapi secara epidemiologi KPKBSK lebih sering dijumpai.³ Secara khusus, KPKBSK terdiri dari beragam jenis tipe sel yang dibedakan secara histopatologis antara lain adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, sel karsinoma sel besar, dan *mixed cell* (adenoskuamosa).^{3,8}

2.1.2 Epidemiologi

Berdasarkan data GLOBOCAN 2020, terdapat lebih dari dua juta kasus baru kanker paru (11.4%) yang menempati urutan kedua kasus baru kanker terbanyak setelah kanker payudara (11.7%) serta menjadi penyebab terbanyak kematian akibat kasus kanker dengan angka sekitar 1.8 juta (18%) atau satu dari lima kasus kanker paru mengalami kematian pada tahun 2020. *American Cancer Society* memperkirakan angka morbiditas kanker paru sekitar 235.760 kasus akan didiagnosis di Amerika Serikat pada tahun 2021, dengan angka morbiditas sekitar 131.880 kematian.¹

Secara spesifik, sekitar 85% dari total kasus kanker paru diperkirakan adalah KPKBSK dan 15% sisanya adalah KPKSK. Adenokarsinoma merupakan jenis KPKBSK yang paling umum dijumpai dengan insidensi sekitar 35 - 40% dari total kasus kanker paru, diikuti oleh karsinoma sel skuamosa dengan insidensi sekitar 25 - 30% dan karsinoma sel besar sekitar 5-10% dari total keseluruhan kanker paru.^{9,10}

2.1.3 Etiologi dan Faktor Risiko

Secara umum penyebab pasti kanker paru belum diketahui, tetapi paparan dan inhalasi zat karsinogenik dalam waktu yang lama dapat menimbulkan kanker paru pada individu yang memiliki faktor risiko.³ Berbagai kepustakaan menyebutkan bahwa merokok merupakan faktor risiko utama terjadinya kanker paru. Sekitar 80% kematian akibat kanker paru diperkirakan akibat merokok. Perokok pasif yaitu orang yang tidak

merokok tetapi menghirup asap rokok juga dapat meningkatkan risiko kanker paru. Perokok pasif juga telah terbukti meningkatkan risiko kanker paru sebanyak 26% dan dilaporkan bahwa sekitar 1520% kanker paru terjadi pada bukan perokok.^{3,10}

Selain merokok dan perokok pasif, paparan lingkungan, baik pekerjaan dan bukan pekerjaan, telah dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker paru, termasuk zat radon, asbes, polusi udara, kromium, nikel, hidrokarbon aromatik polisiklik, dan arsenik. Paparan lingkungan dengan agen karsinogenik ini dikaitkan dengan insidensi kanker paru pada bukan perokok, tetapi secara umum, paparan agen ini juga diduga bertindak sinergis dengan karsinogen tembakau untuk meningkatkan risiko kanker paru pada perokok. Asbes adalah karsinogen paru independen. Dalam studi kohort retrospektif yang diterbitkan pada tahun 1955, Doll mencatat peningkatan risiko kanker paru 10 kali lipat pada pekerja tekstil asbes. Paparan Radon pada penambang bawah tanah juga dikaitkan dengan risiko kanker paru di awal 1900-an. Baru-baru ini, melalui studi yang dilakukan di lingkungan perumahan menunjukkan bahwa paparan radon dalam ruangan telah terlibat sebagai faktor risiko kanker paru, meskipun risiko relatif jauh lebih rendah dibandingkan yang dicatat untuk penambang. Namun, diperkirakan paparan radon dalam ruangan dapat menyebabkan hingga 15.000 kematian akibat kanker paru per tahun di Amerika Serikat.¹¹

Di samping itu, risiko mengalami kanker paru meningkat sesuai dengan bertambahnya usia. Kanker paru dapat terjadi pada usia muda

tetapi tidak lazim terjadi pada usia di bawah 40 tahun. Setelah usia 40 tahun, risiko menderita kanker paru meningkat setiap tahunnya. Selain itu, individu dengan orang tua atau saudara kandung yang menderita kanker paru memiliki risiko sedikit lebih tinggi untuk mengalami kanker paru dibandingkan dengan individu yang tidak memiliki faktor keturunan. Riwayat kanker pada keluarga dapat menjadi penanda adanya predisposisi herediter perkembangan kanker paru.¹²

2.1.4 Patofisiologi

Onkogen merupakan gen yang diyakini sebagai penyebab seseorang untuk terkena kanker. Protoonkogen berubah menjadi onkogen jika terpapar karsinogen yang spesifik. Dalam teori genetik karsinogenesis mengasumsikan bahwa paparan karsinogen menginduksi perubahan genetik yang menghasilkan fenotipe ganas. Karsinogen ini atau metabolitnya dapat secara langsung menyebabkan kerusakan genetik pada sel epitel atau dapat menginduksi respon inflamasi yang akan menyebabkan perubahan epigenetik atau genetik pada sel epitel dan stroma.¹¹

Akumulasi mutasi genetik oleh sel epitel bronkus mengakibatkan aktivasi protoonkogen dan inaktivasi gen supresor tumor. Hilangnya regio spesifik dari kromosom 9p (melibatkan p16) dan 3p telah dikenali sebagai kejadian awal pada lesi paru prakanker dan sel epitel bronkus yang tampak normal pada perokok. Mutasi titik inaktivasi dari gen supresor tumor p53

juga telah dicatat pada sel epitel yang tampak normal pada perokok. Perubahan genetik dan epigenetik umum lainnya yang diamati pada sel kanker paru termasuk overekspresi Notch-3 akibat translokasi kromosom 15 dan 19, mutasi K-ras, dan metilasi promotor yang menghambat ekspresi gen supresor serta terjadinya mutasi *epidermal growth factor reseptor* (EGFR). Secara khusus, EGFR mengatur proliferasi sel, apoptosis, angiogenesis, dan invasi tumor. Berdasarkan beberapa penelitian diketahui bahwa adanya mutasi EGFR sering dijumpai pada kanker paru karsinoma bukan sel kecil sehingga hal ini dijadikan sebagai dasar terapi penggunaan penghambat EGFR dalam pengobatan jenis kanker paru ini.¹³ Di samping itu, terjadinya kerusakan kromosom 3p, 5q, 13q dan 17p juga dilaporkan menjadi penyebab kanker paru karsinoma bukan sel kecil ini.^{11,13}

2.1.5 Klasifikasi

Berdasarkan gambaran histopatologisnya, WHO telah mengklasifikasikan KPKBSK menjadi 3 tipe utama yaitu adenokarsinoma, karsinoma sel skuamosa, dan karsinoma sel besar, serta beberapa varian dan kombinasi subtipe klinis.¹⁴

1. Adenokarsinoma

Adenokarsinoma adalah bentuk paling umum dari KPKBSK. Karsinoma ini muncul dari sel-sel alveolar yang terletak di epitel saluran napas yang lebih kecil dan cenderung mengekspresikan penanda imunohistokimia seperti TTF-1 dan

napsin A. Berdasarkan klasifikasi WHO, adenokarsinoma ini diklasifikasikan menjadi 3 tipe berdasarkan tingkat invasifnya, yakni kanker paru stadium awal sebagai adenokarsinoma in situ (lesi prainvasif), adenokarsinoma invasif minimal, dan adenokarsinoma invasif.^{8,14}

Adenokarsinoma in situ didefinisikan sebagai adenokarsinoma yang terdiri dari pola lepidik dengan diameter kurang dari 3 cm. Adenokarsinoma invasif minimal didefinisikan sebagai adenokarsinoma dengan diameter lebih dari 3 cm sedangkan adenokarsinoma invasif memiliki ukuran invasi lebih dari 5 mm dan adanya invasi limfovaskular, invasi perineural, atau nekrosis tumor. Jenis adenokarsinoma invasif antara lain adenokarsinoma mucinous invasif, adenokarsinoma koloid, adenokarsinoma janin, dan adenokarsinoma enterik.^{8,14}

2. Karsinoma Sel Skuamosa

Karsinoma ini cenderung muncul dari sel-sel yang terletak di epitel saluran napas. Tumor epitel ganas yang menunjukkan keratinisasi dan jembatan antarsel atau KPKBSK yang tidak berdiferensiasi secara morfologis yang mengekspresikan penanda imunohistokimia seperti CK5, CK6, p40, dan desmoglein-3 dari diferensiasi sel skuamosa.^{8,14} Manifestasi klasiknya ialah adanya lesi kavitas pada bronkus proksimal.¹⁵

3. Karsinoma Sel Besar

Tumor ini biasanya berdiferensiasi buruk dan terdiri dari sel-sel besar dengan sitoplasma berlimpah dan nukleolus besar. Termasuk jenis KPKBSK yang tidak berdiferensiasi sempurna dan tidak memiliki fitur sitologi, arsitektur, dan histokimia dari karsinoma sel kecil, adenokarsinoma, atau karsinoma sel skuamosa. Diagnosis memerlukan sampel tumor yang direseksi secara menyeluruh dan tidak dapat dibuat pada spesimen nonreseksi atau sitologi.^{8,14}

2.1.6 Diagnosis

2.1.6.1 Gejala Klinis

Umumnya, keluhan dan gejala kanker paru tidak spesifik. Gambaran klinis penyakit ini tidak banyak berbeda dari penyakit paru lainnya yang terdiri dari keluhan subjektif dan temuan objektif. Keluhan utama yang dapat dijumpai berupa :

- Batuk-batuk dengan/tanpa dahak
- Batuk darah
- Sesak napas
- Suara serak
- Nyeri dada
- Sulit/sakit menelan
- Benjolan di pangkal leher

- Sembab muka dan leher, kadang-kadang disertai sembab lengan dengan rasa nyeri yang hebat.¹⁶

2.1.6.2 Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik mencakup tampilan umum (*performance status*) penderita yang menurun, penemuan abnormal terutama pada pemeriksaan fisik paru benjolan leher, ketiak atau dinding dada, tanda pembesaran hepar atau tanda asites, nyeri ketok di tulang.² Tampilan umum menjadi suatu parameter untuk menentukan prognosis penyakit, indikasi untuk menentukan jenis terapi dan agresivitas pengobatan.

Tabel 2.1. Pembagian tampilan umum berdasarkan skor Karnofsky dan WHO¹⁷

Skor Karnofsky	WHO	Batasan
90-100	0	Aktivitas normal
70-80	1	Ada keluhan, tapi masih aktif, dapat mengurus diri sendiri
50-60	2	Cukup aktif; namun kadang memerlukan bantuan
30-40	3	Kurang aktif, perlu perawatan
10-20	4	Tidak dapat meninggalkan tempat tidur, perlu di rawat di Rumah Sakit
0-10	-	Tidak sadar

Penegakan diagnosis kanker paru harus dilakukan pemeriksaan fisik yang teliti dan menyeluruh untuk menemukan kelainan-kelainan pada daerah toraks dan trakea, pembesaran

kelenjar getah bening dan obstruksi parsial. Ukuran tumor paru yang kecil dan terletak di perifer dapat diperoleh hasil yang normal pada saat pemeriksaan. Tumor yang ukurannya lebih besar diikuti adanya atelektasis sebagai akibat kompresi bronkus, efusi pleura atau penekanan vena kava dapat memberikan hasil yang lebih informatif. Perabaan pada hepar, peningkatan tekanan intra orbital, pemeriksaan funduskopi, dan terjadinya fraktur dapat diketahui dengan pemeriksaan fisik yang dapat membantu untuk menentukan metastasis ke organ selain paru.^{2,18}

2.1.6.3 Pemeriksaan Penunjang

a. Pemeriksaan radiologis

Pemeriksaan radiologis adalah salah satu pemeriksaan penunjang yang mutlak dibutuhkan untuk menentukan lokasi tumor primer dan metastasis, serta penentuan stadium penyakit berdasarkan sistem TNM. Pemeriksaan radiologi paru yaitu foto toraks PA/ lateral, bila mungkin CTScan toraks, CT-Scan tulang, *Bone Survey*, USG Abdomen dan *Brain-CT* dibutuhkan untuk menentukan letak kelainan, ukuran tumor dan metastasis. Selain itu, pemeriksaan radiologis yang dapat digunakan adalah pemeriksaan tomografi komputer yang digunakan untuk melihat hubungan kanker paru dengan dinding toraks, bronkus dan pembuluh darah dengan jelas. Selain itu,

pemeriksaan dengan metode ini dapat melihat lesi kecil dan tumor yang tersembunyi oleh jaringan normal yang berdekatan.¹⁶

b. Pemeriksaan Khusus

Beberapa pemeriksaan khusus yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis kanker paru antara lain :

- Bronkoskopi

Bronkoskopi adalah suatu pemeriksaan dengan teknik pengambilan jaringan atau bahan untuk memastikan adanya sel ganas atau tidak, serta bertujuan sebagai alat diagnostik. Pemeriksaan ini sangat penting karena dapat memberikan spesimen untuk diagnostik pasti kanker paru dan menentukan stadium.

- Biopsi Aspirasi Jarum

Apabila mengalami kesulitan dalam biopsi tumor, seperti pada tumor intrabronkial yang mudah berdarah atau mukosa licin yang berbenjol-benjol maka biopsi aspirasi jarum dapat dilakukan. Hal ini disebabkan oleh karena pemeriksaan bilasan bronkus sering menunjukkan hasil yang negatif.

- *Transbronchial Needle Aspiration (TBNA)*

TBNA di karina, atau trakea 1/1 bawah (2 cincin di atas karina) pada posisi jam 1 bila tumor ada di kanan akan memberikan informasi ganda, yakni didapat bahan untuk sitologi dan informasi metastasis kelenjar getah bening subkarina atau paratrakeal.

- *Transbronchial Lung Biopsy (TBLB)*

Jika lesi kecil dan lokasi agak di perifer serta ada sarana untuk fluoroskopik maka biopsi paru lewat bronkus (TBLB) harus dilakukan.

- *Biopsi Transtorakal (Transthoracic Biopsy, TTB)*

Jika lesi terletak di perifer dan ukuran lebih dari 2 cm, TTB dengan bantuan Fluoroscopic Angiography. Namun jika lesi lebih kecil dari 2 cm dan terletak di sentral dapat dilakukan TTB dengan tuntunan CT Scan.

- *Torakoskopi medik*

Dengan tindakan ini massa tumor di bagian perifer paru, pleura viseralis, pleura parietal dan mediastinum dapat dilihat dan dibiopsi.

- Sitologi sputum

Sitologi sputum adalah tindakan diagnostik yang paling mudah dan murah. Kekurangan pemeriksaan ini terjadi bila tumor ada di perifer, penderita batuk kering dan teknik pengumpulan dan pengambilan sputum yang tidak memenuhi syarat.¹⁶

c. Pemeriksaan Lainnya

- Pemeriksaan biologi molekular

Pemeriksaan biologi molekular telah semakin berkembang, cara paling sederhana dapat menilai ekspresi beberapa gen atau produk gen yang terkait dengan kanker paru, seperti protein p53, bcl2, dan lainnya adalah teknik imunohistokimia. Manfaat utama pemeriksaan biologi molekular sekarang bukan hanya menentukan prognosis penyakit tetapi juga penentuan efektifitas 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. Pada kasus diagnosis penyakit dari hasil biopsi (histopatologi) dan spesimen itu memungkinkan.¹⁶

- Penanda tumor

Penanda tumor seperti CEA, Cyfra 2 1-1, NSE dan SCC tidak dapat digunakan untuk diagnosis tetapi masih dapat digunakan sebagai evaluasi pengobatan.¹⁶

2.1.7 *Staging*

Sistem penderajatan pada KPKBSK diatur berdasarkan sistem TNM versi ke-8 UICC tahun 2017.³

- **Tumor Primer**
 - Tx : Tumor primer tidak dapat ditentukan dengan hasil radiologi dan bronkoskopi tetapi sitologi sputum atau bilasan bronkus positif yaitu ditemukan sel ganas
 - T0 : Tidak tampak lesi atau tumor
 - Tis : Karsinoma insitu
 - T1 : Ukuran terbesar tumor ≤ 3 cm tanpa lesi invasif intrabronkus yang sampai ke proksimal bronkus lobaris
 - T1a : Ukuran tumor primer ≤ 1 cm
 - T1b : Ukuran tumor > 1 cm - ≤ 2 cm
 - T1c : Ukuran tumor > 2 - ≤ 3 cm

- T2 : Ukuran terbesar tumor primer > 3 cm - ≤ 5 cm, invasif intrabronkus dengan jarak lesi ≥ 2 cm dari distal karina, berhubungan dengan atelektasis atau pneumonitis obstruksif pada daerah hilus atau invasi ke pelura viseralis.
 - T2a : Ukuran tumor primer > 3 cm - ≤ 4 cm
 - T2b : Ukuran tumor primer > 4 cm - ≤ 5 cm.
- T3 : Ukuran tumor primer > 5 cm - ≤ 7 cm atau tumor menginvasi dinding dada, pericardium, nervus phrenikus atau terdapat banyak nodul satelit pada lobus yang sama
- T4 : Ukuran tumor primer > 7 cm atau melibatkan atau invasif ke mediastinal, trakea, jantung, pembuluh darah besar, karina, nervus laring, esofagus, vertebra *body*. Lebih dari satu nodul berbeda lobus pada sisi yang sama tumor primer.
- **Kelenjar Getah Bening (KGB) regional (N)**
 - No : Tidak ditemukan metastasis KGB
 - N1 : Metastasis ke KGB peribronkus, hilus, intrapulmonal ipsilateral
 - N2 : Metastasis ke KGB mediastinum ipsilateral dan atau subkarina

- N3 : Metastasis ke KGB peribronkiolus, hilus, intrapulmonari, mediastinum kontralateral, dan atau KGB supraklavikula.
- **Metastasis (M)**
 - M0 : Tidak ditemukan metastasis
 - M1 : Terdapat metastasis jauh
 - M1a : metastasis ke paru kontralateral, nodul di pleura, efusi pleura ganas, efusi perikardium
 - M1b : metastasis ekstratorakal soliter
 - M1c : metastasis ekstratorakal multipel yang melibatkan satu organ ataupun lebih dari 2 organ.^{3,18}

Tabel 2.2 Staging Kanker Paru^{3,18}

	N0	N1	N2	N3
T1	IA	IIB	IIIA	IIIB
T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB
T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB
T3	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIC
M1a	IVA	IVA	IVA	IVA
M1b	IVA	IVA	IVA	IVA
M1c	IVB	IVB	IVB	IVB

2.1.8 Pengobatan

Pengobatan kanker paru adalah *combined modality therapy* (multimodalitas terapi). Pilihan pengobatan sangat tergantung pada stadium penyakit, tampilan umum penderita, komorbiditas, tujuan pengobatan, dan *cost-effectiveness*.² Secara praktis dibedakan atas dua yakni pengobatan lokal berupa pembedahan dan radioterapi serta pengobatan sistemik berupa kemoterapi dan terapi target.¹⁶

a. Pembedahan

Indikasi pembedahan kuratif pada kanker paru adalah untuk KPKBSK stage I dan II. Pada penderita *inoperable* maka radioterapi dan atau kemoterapi dapat dilakukan. Pembedahan juga merupakan bagian dari *combined modality therapy*, misalnya didahului kemoterapi *neoadjuvan* untuk KPKBSK stage IIIA. Indikasi bedah paliatif dilakukan bila ada kegawatan yang memerlukan intervensi bedah, seperti kanker paru dengan sindroma vena kava superior berat. Prinsip pembedahan adalah sedapat mungkin tumor direseksi lengkap bersama jaringan KGB intrapulmoner dengan lobektomi ataupun pneumonektomi.¹⁶

b. Radioterapi

Radioterapi pada kanker paru dapat bersifat kuratif dan paliatif. Pada terapi kuratif, radioterapi dapat menjadi bagian kemoradioterapi adjuvan untuk KPKBSK stage IIIA. Pada kondisi tertentu radioterapi saja tidak jarang menjadi pilihan kuratif. Radiasi

juga dapat digunakan sebagai terapi darurat untuk meringankan keluhan penderita, seperti sindroma vena kava superior (SVKS), nyeri tulang akibat invasi tumor ke dinding dada dan metastasis di tulang dan otak.

c. Kemoterapi

Kemoterapi dapat diberikan pada semua kasus kanker paru.³ Kemoterapi merupakan pilihan utama untuk kanker paru karsinoma sel kecil (KPKSK) dan beberapa tahun sebelumnya diberikan sebagai terapi paliatif untuk KPKBSK *stage* lanjut. Tujuan pemberian kemoterapi paliatif adalah mengurangi atau menghilangkan gejala yang diakibatkan oleh perkembangan sel kanker tersebut sehingga diharapkan akan dapat meningkatkan kualitas hidup penderita.¹⁶

Indikasi pemberian kemoterapi pada kanker paru ialah¹⁶ :

1. Penderita kanker paru jenis karsinoma sel kecil tanpa atau dengan gejala.
2. Penderita kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil yang tidak dapat dilakukan pembedahan (*stage* IIIB & IV), jika memenuhi syarat dapat dikombinasi dengan radioterapi, secara konkuren, sekuensial atau alternating kemoradioterapi.
3. Kemoterapi adjuvan yaitu kemoterapi pada penderita kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil *stage* I,

II dan III yang telah dibedah.

4. Kemoterapi neoadjuvan yaitu kemoterapi pada penderita stage IIIA dan beberapa kasus stage IIIB yang akan menjalani pembedahan. Dalam hal ini kemoterapi merupakan bagian terapi multimodalitas.

Syarat utama harus ditentukan jenis histologis tumor dan tampilan (*performance status*) harus lebih dari 60 menurut syarat *Karnofsky* atau skala 2 menurut skala WHO.¹⁶

Kemoterapi dilakukan dengan menggunakan beberapa obat antikanker dalam kombinasi regimen kemoterapi. Prinsip pemilihan jenis antikanker dan pemberian sebuah regimen kemoterapi adalah¹³ :

- a. *Platinum based therapy*
- b. Respons objektif satu obat kanker > 15%
- c. Toksisitas obat tidak melebihi grade 3 skala WHO
- d. Harus dihentikan atau diganti apabila setelah pemberian 3 siklus pada penilaian terjadi progresivitas penyakit.

Regimen untuk kemoterapi lini pertama (*first line*) untuk KPKBSK adalah :

- Paklitaxel + Sisplatin atau Karboplatin, siklus 3 mingguan

- Paklitaksel 175 mg/BSA + Sisplatin 60-80 mg/BSA, atau
- Paklitaksel 175 mg/BSA + Karboplatin AUC-5
- Gemitabin + Sisplatin atau Karboplatin, siklus 3 mingguan
 - Gemitabin 1250 mg/BSA (hari 1, 8) + Sisplatin 60-80 mg/BSA (hari 1), atau
 - Gemitabin 1250 mg/BSA (hari 1, 8) + Karboplatin AUC-5 (hari 1)
- Doseetaksel + Sisplatin atau Karboplatin, siklus 3 mingguan
 - Doseetaksel 75 mg/BSA + Sisplatin 60-80 mg/BSA, atau
 - Doseetaksel 75 mg/BSA + Karboplatin AUC-5
- Vinorelbin + Sisplatin atau Karboplatin, siklus 3 mingguan
 - Vinorelbin 30 mg/BSA (hari 1, 8) + Sisplatin 60-80 mg/BSA (hari 1), atau
 - Vinorelbin 30 mg/BSA (hari 1, 8) + Karboplatin AUC-5 (hari 1)

- Permetreksed + Sisplatin atau Karboplatin, siklus 3 mingguan (hanya untuk nonskuamosa)
 - Permetreksed 500 mg/BSA + Sisplatin 60-80 mg/BSA (hari 1), atau
 - Permetreksed 500 mg/BSA (hari 1, 8) + Karboplatin AUC-5 (hari 1)

Penderita yang tidak berespons setelah pemberian kemoterapi 2 siklus atau progresif dalam masa evaluasi setelah selesai kemoterapi 4 siklus dapat diberikan kemoterapi lini kedua yaitu¹⁶:

- Doksetaksel 75mg/m², siklus 3 mingguan selama 6 siklus, atau
- Pemetreksed 500mg/m², siklus 3 mingguan selama 6 siklus, atau
- Penggunaan terapi target

Lama pengobatan dengan kemoterapi harus disesuaikan dengan jenis obat yang diberikan. Saat proses kemoterapi dimulai, perlu diberikan kesempatan yang cukup kepada obat-obat antikanker untuk bekerja secara efektif. Oleh karena itu, pengobatan perlu diberikan sebanyak 2 siklus, sebelum ditentukan lebih lanjut berapa lama keseluruhan pengobatan akan berlangsung. Evaluasi pengobatan dilakukan setelah 2 – 3 siklus kemoterapi. Pada umumnya kemoterapi dapat diberikan berturut-turut selama 4

– 6 siklus dengan masa tenggang antara satu siklus ke siklus berikutnya 21 – 28 hari (3 – 4 minggu) tergantung pada jenis obat yang digunakan.¹⁶

2.2 Kemoterapi

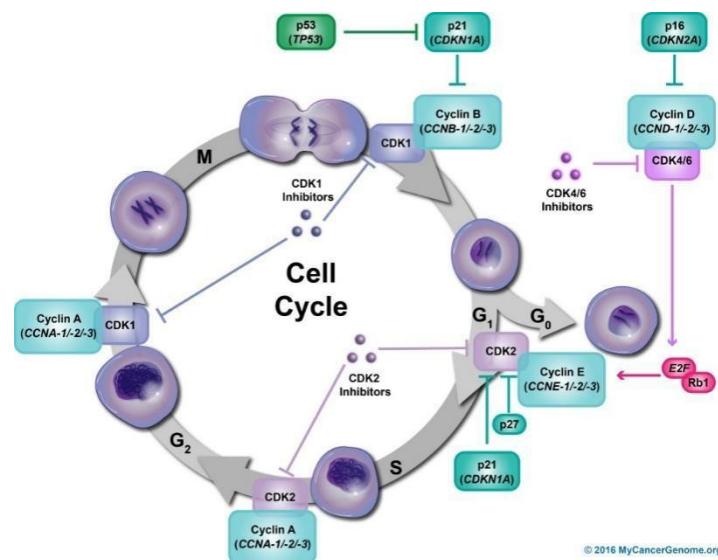
2.2.1 Definisi

Kemoterapi merupakan pengobatan kanker dengan pemberian bahan kimia (sitostatika) yang menghambat pertumbuhan sel kanker.⁴ Kemoterapi bekerja dengan menghentikan atau memperlambat pertumbuhan sel kanker, yang tumbuh dan membelah dengan cepat. Kemoterapi berperan dalam mengobati kanker dan meredakan gejala kanker. Kemoterapi dapat digunakan untuk menyembuhkan kanker, mengurangi kemungkinan terjadinya *relaps* kanker, atau menghentikan atau memperlambat pertumbuhannya. Kemoterapi juga dapat digunakan untuk mengecilkan tumor yang menyebabkan rasa sakit sehingga mengurangi gejala kanker.¹⁹

2.2.2 Mekanisme Kerja Obat Antikanker

Kemoterapi menyerang jaringan kanker pada tingkat seluler untuk menghambat atau menghentikan proses replikasi sel pada proses siklus sel. Obat antikanker yang digunakan mengganggu proses pembentukan DNA pada siklus sel sebagai proses alami pembentukan sel. Secara umum, siklus sel yang terjadi pada sel kanker sama dengan sel normal lainnya

hanya berbeda pada kecepatan siklusnya sehingga sel kanker bertambah dengan cepat dan meningkatkan kemampuan invasi dan metastasis melalui pembuluh darah dan/atau kelenjar getah bening.²⁰



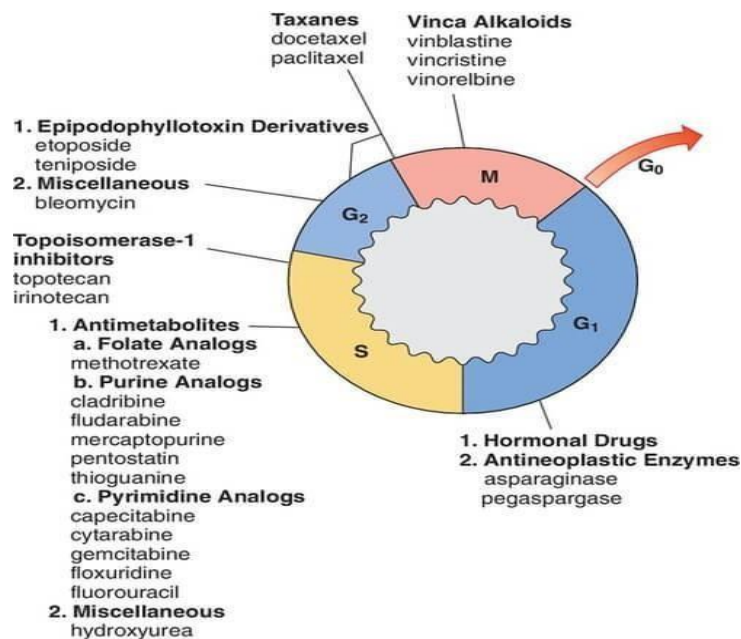
Gambar 2.1 Mekanisme Kerja Obat Antikanker dalam Siklus Sel²⁰

Siklus sel mencakup empat fase berbeda yakni G₁ (fase celah 1), S (sintesis DNA), G₂ (fase celah 2), dan M (mitosis). Siklus sel dimulai dengan fase G₁ dimana dalam fase ini sel melakukan persiapan untuk sintesis DNA. Diikuti dengan fase S dimana sel menghasilkan salinan lengkap materi genetik. Berlanjut ke fase G₂, sel melakukan persiapan untuk bermitosis kemudian dilanjutkan ke fase M dimana DNA yang direplikasi dikondensasikan dan dipisahkan menjadi kromosom. Terakhir, fase G₀ dimana terjadi pemberhentian sementara masa sintesis DNA yang disebut sebagai *resting state*. Regulasi siklus sel (baik aktivasi maupun inhibisi) bergantung pada proses *checkpoint* fase siklus sel tertentu, yang

mencegah aktivasi dan kelanjutan siklus sel yang abnormal. Proses ini dikendalikan oleh aksi terkoordinasi dari ikatan berpasangan CDK+cyclin termasuk CDK4/6+cyclin D, RB1/E2F, CDK2+cyclin E, CDK2+cyclin A, CDK1+cyclin A, CDK1+cyclin B.²⁰

Adanya gangguan pada siklus sel kanker dalam memasuki fase tertentu (*checkpoint*) yang diakibatkan oleh obat antikanker akan menahan proses di fase tersebut dan menunggu terjadinya proses perbaikan dengan adanya kemampuan remanagement untuk pembentukan sel kanker baru yang diinginkan. Jika proses perbaikan ini tidak terjadi, maka akan diaktifkan proses apoptosis yang disebut *programmed cell death* yang menyebabkan terjadinya perusakan pembentukan DNA yang akhirnya membunuh sel kanker, mencegah pertumbuhan jaringan, dan metastasis.^{4,20}

Hubungan antara obat antikanker dan siklus sel membagi mekanisme kerja obat antikanker ini menjadi kelompok obat yang bekerja spesifik pada fase siklus tertentu yaitu obat dengan kerja utama pada fase tertentu saja (*schedule dependent*) dan kelompok nonspesifik pada fase siklus sel yaitu obat yang secara signifikan bekerja pada beberapa fase dalam siklus sel (*dose dependent*).^{4,20}



Gambar 2.2 Mekanisme Kerja Obat Antikanker Berdasar Siklus Sel²¹

Obat antikanker tipe *non phase dependent* bekerja dengan merusak sel secara eksponensial dengan dosis yang meningkat dan bekerja pada semua fase siklus sel. Obat antikanker tipe ini di antaranya adalah *alkylating agents* dan *alkylating-like agents* yang termasuk di dalamnya yakni agen platinum analog seperti cisplatin and carboplatin. *Alkylating agents* dan *alkylating-like agents* ini bekerja dengan mengikat dan menghubungkan DNA silang, mengganggu replikasi DNA sampai dengan proses transkripsi RNA. Obat ini menghasilkan gugus alkil yang tidak stabil, R-CH₂⁺, yang akan bereaksi dengan pusat nukleofilik pada protein dan asam nukleat sel sehingga terjadi penghambatan replikasi dan transkripsi DNA. Secara spesifik, obat ini bekerja paling aktif dan efektif pada fase akhir G₁ dan S.¹⁹⁻²¹

Obat antikanker tipe *phase dependent* bekerja secara spesifik pada salah satu fase siklus pembelahan sel dan umumnya diberikan dengan dosis yang rendah. Obat antikanker tipe ini di antaranya adalah golongan agen antimetabolite, antimicrotubular, beberapa agen antitumor antibiotik dan miscellaneous seperti *hydroxyurea*.¹⁹

a. Agen antimetabolit

Istilah antimetabolit digunakan untuk mencakup sejumlah agen sitotoksik yang bertindak sebagai imitator purin atau pirimidin, bahan penyusun DNA, yang diperlukan untuk fungsi sel. Agen ini secara kompetitif mengganggu enzim yang terlibat dengan sintesis normal asam nukleat selama fase S pembelahan sel sehingga menghambat replikasi DNA.¹⁹ Contoh agen antimetabolit adalah sebagai berikut :

- Analog sitidin ; dengan mekanisme kerja langsung masuk ke dalam DNA dan menghambat DNA methyltransferase atau DNA polymerase. Contoh : azacitidine, decitabine, cytarabine, gemcitabine
- Antagonis folat ; mengurangi folat yang penting dalam sintesis nukleotida purin dan timidilat. Contoh : methotrexate, pemetrexed
- Analog purin ; merupakan analog struktural guanin dan bertindak sebagai metabolit palsu. Contoh : cladribine, clofarabine, nelarabine

- Analog pirimidin ; dengan mekanisme metabolit aktif (F-dUMP) membentuk kompleks kovalen yang stabil dengan timidin sintetase dengan adanya folat tereduksi sehingga mengganggu sintesis dan perbaikan DNA. Contoh : fluorouracil (5-FU), capecitabine (prodrug dari 5-FU)^{19,21}
- b. Agen antimicrotubular
- *Topoisomerase inhibitors* ; Topoisomerase (TOPO) merupakan suatu enzim yang diperlukan untuk replikasi DNA. Agen *topoisomerase inhibitors* ini mengakibatkan kematian sel dengan menghambat kerja enzim topoisomerase. Dalam sel yang bereplikasi secara normal, topoisomerase (TOPO) menginduksi pemutusan untai tunggal yang reversibel dalam DNA. Terjadinya kompleks Inhibitor topoisomerase dengan DNA mencegah perbaikan kerusakan pada untai tunggal DNA, sehingga mengakibatkan kematian sel. Agen *topoisomerase inhibitors* ini terdiri atas *Topoisomerase I inhibitor* dan *Topoisomerase II inhibitor*. Contoh: Etoposide, teniposide, irinotecan, topotecan, 9Aminocaptothecin.^{21,22}

- Taxanes ; menyebabkan gangguan keseimbangan polimerisasi dan depolimerisasi mikrotubulus sehingga fungsi seluler menjadi abnormal dan terjadi gangguan replikasi yang mengarah ke apoptosis. Secara khusus, agen ini menghambat perakitan mikrotubulus yang terjadi pada fase M. Contoh : paklitaxel, docetaxel, cabazitaxel.^{21,22}
- Vinca alkaloids ; bekerja dengan mengikat heterodimer tubulin dan menghambat pembentukan mikrotubulus. Hal ini mengakibatkan siklus sel tertahan pada fase mitosis (fase M). Contoh : vinblastine, vincristine, vinorelbine.^{21,22}

2.2.3 Obat Antikanker dalam Regimen Kemoterapi Kanker Paru

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia merekomendasikan kemoterapi regimen obat antikanker berbasis platinum dengan 2 macam obat (*platinum based, double regimen*). Regimen berbasis platinum lebih dipilih dibandingkan regimen berbasis nonplatinum karena *response rate* dan angka tahan hidup dengan penggunaan regimen ini lebih tinggi. Kemoterapi yang direkomendasikan untuk tampilan skala WHO 0 – 2 adalah kombinasi dua obat.⁴

Regimen kemoterapi lini pertama dalam pengobatan KPKBSK adalah kombinasi karboplatin atau sisplatin dengan obat antikanker generasi ke-3 seperti gemsitabin, paklitaksel, dosetaksel, dan vinorelbin.⁴

- **Sisplatin dan Karboplatin**

Sisplatin merupakan obat kemoterapi yang banyak digunakan dalam pengobatan berbagai kanker manusia. Mekanisme kerja obat ini dikaitkan dengan kemampuannya berikatan dengan basis purin pada DNA, mengganggu mekanisme perbaikan DNA, menyebabkan kerusakan DNA, dan menginduksi apoptosis pada sel kanker. Karboplatin merupakan senyawa analog dari sisplatin. Karboplatin adalah senyawa platinum generasi kedua yang memiliki spectrum antineoplastic yang luas. Agen obat ini memiliki aktivitas tumorisidal yang mirip dengan senyawa sisplatin tetapi lebih stabil dan kurang toksik.

- **Paklitaksel dan Dosetaksel**

Obat antikanker ini termasuk dalam golongan taxane yang bekerja pada fase G2-M dalam siklus sel. Obat ini menghambat progresivitas siklus sel melalui gangguan sentrosom, menginduksi spindle abnormal dan penekanan dinamika mikrotubulus spindle. Paklitaksel menginduksi terjadinya mitotic arrest dengan mengaktivasi mitotic checkpoint sehingga terjadi gangguan pada fase M yang memicu terjadinya apoptosis sel kanker. Dosetaksel diyakini memiliki mekanisme antineoplastik lebih besar

dibandingkan dengan paklitaksel dengan adanya penghambatan depolimerisasi mikrotubular dan pelemahan efek ekspresi gen bcl-2 dan bcl-xL.

- **Gemcitabin**

Obat ini adalah nukleosida antikanker yang merupakan analog deoxycytidine yang akan menghambat proses sintesis DNA melalui penghambatan DNA polymerase alfa, beta dan gamma yang akan mengganggu proses sintesis, perbaikan, dan perpanjangan rantai DNA.

- **Vinorelbin**

Obat ini menginduksi sitotoksik dengan penghambatan polymerase dimer tubulin dalam mikrotubulus yang dapat mengganggu mitosis spindle dan mencegah cell division sehingga terjadi apoptosis sel kanker.

- **Pemetreksed**

Pemetreksed merupakan antifolat multitarget yang menghambat tiga jalur biosintesis dalam sintesis timidin dan purin. Obat ini mengakibatkan terganggunya produksi DNA dan RNA yang akan memicu terjadinya apoptosis sel kanker.⁴

2.3 Evaluasi Pengobatan Kemoterapi

Umumnya, kemoterapi dapat diberikan sampai 4-6 siklus atau penderita menunjukkan respons yang memadai. Respons pengobatan kemoterapi dengan 4

atau 6 siklus tidak berbeda secara signifikan, tetapi pemberian 6 siklus dapat memperpanjang masa progresivitas penyakit (*time to progression* = TTP). Evaluasi respons pengobatan dilakukan untuk menilai efikasi dan efek samping obat antikanker yang digunakan dalam regimen.¹⁶

2.3.1 Efikasi Kemoterapi

Efikasi obat antikanker dinilai dengan melihat adanya respons pengobatan. Respons yang dinilai terdiri dari respons subjektif, respons semisubjektif, dan respons objektif.

1. Respons subjektif

Efikasi obat dinilai dari ada tidaknya perbaikan keluhan utama atau perubahan klinis setelah pemberian terapi. Respons ini dapat dikategorikan sebagai keluhan berkurang, menetap, atau bertambah.

2. Respons semisubjektif

Respons terapi dinilai berdasarkan ada tidaknya perubahan atau perbaikan berat badan dan tampilan umum penderita yang dinilai dengan menggunakan skor Karnofsky atau WHO.

3. Respons Objektif

Penilaian respons objektif menggunakan *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) yang diperkenalkan oleh RECIST *Working Group* pertama kali pada tahun 2000 dan dimodifikasi menjadi RECIST 1.1 pada tahun 2009. RECIST digunakan untuk menilai perubahan ukuran tumor solid pada pasien

yang mendapatkan kemoterapi. Kriteria ini digunakan untuk penilaian respons objektif dan waktu penyakit menjadi progresif (*time free survival*, TFS). Kriteria RECIST didasarkan pada diameter terpanjang lesi target pada pemeriksaan radiologi. Evaluasi dapat dilakukan setelah pemberian (siklus) kemoterapi ke-2 dengan foto toraks dan kalau mungkin menggunakan CT scan toraks setelah siklus ke-3.¹⁶

- Kriteria lesi terukur (*measurable lesion*) adalah :
 - Tumor dengan ukuran minimum 10 mm pada hasil CT scan toraks dengan kontras dengan potongan tipis tidak lebih dari 5 mm
 - Tumor dengan ukuran 20 mm pada hasil foto toraks postero-anterior (PA)
 - Kelenjar getah bening (KGB) intra toraks dengan konfirmasi *pathologist* ukuran minimum 15 mm pada hasil CT scan dengan kontras dengan potongan tipis tidak lebih dari 5 mm
 - Lesi litik atau campuran litik dan blastik pada tulang hasil *bone scan* atau PET-CT yang dapat terukur
 - Lesi kistik yang dapat diukur 10 mm dengan CT-scan atau 20 mm dengan foto polos.

- Kriteria lesi tidak terukur (unmeasurable lesion) adalah :
 - Tumor ukuran kecil dari 10 mm (diameter terpanjang) pada hasil CTscan atau kecil dari 20 mm hasil foto toraks PA
 - Kelenjar getah bening (KGB) terkonfirmasi *pathologist* ukuran ≥ 10 mm sampai ≤ 15 mm
 - Efusi pleura atau efusi perikardial
 - Blastik lesi di tulang dari hasil pemeriksaan *bone scan* atau PET-CT

Pemeriksaan lain USG, PET Scan, MRI dan marker tumor saja tidak direkomendasikan untuk RECIST. Bronkoskopi dapat digunakan untuk konfirmasi sel ganas lewat re-biopsi. Metode RECIST versi 1.1 digunakan untuk evaluasi hasil terapi. Sebagai data dasar (*baseline*) dari lesi terukur diambil maksimal 5 lesi terukur dengan maksimal 2 per organ atau total 5 dari organ-organ berbeda yang mempunyai lesi terukur yang dikategorikan sebagai lesi target.

- Evaluasi lesi target :
 - Respons komplet (CR) : jika tumor hilang 100% dan/atau seluruh KGB mengecil dengan diameter terpendek < 10 mm

- Respons parsial (PR) : jika ukuran tumor secara kumulatif mengecil $\geq 30\%$
- Progresif (PD) : jika ukuran lesi secara kumulatif membesar $\geq 20\%$ atau ditemukan tumor target baru di paru atau di tempat lain
- Respons stabil (SD) : jika ukuran tumor secara kumulatif menetap atau tidak termasuk dalam respons parsial (PR) atau progresif (PD)
- Evaluasi lesi non target :
 - Respons komplet (CR) : jika semua lesi non target hilang atau KGB mengecil < 10 mm (diameter terpendek) dan penanda tumor menjadi normal
 - Bukan respons komplet/parsial (Non-CR/Non-PR) : jika lesi non target menetap dan kadar penanda tumor masih di atas batas normal
 - Progresif (PD) : didapatkan lesi baru, terlihat jelas perburukan Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) menggunakan kriteria RECIST dengan modifikasi sebagai berikut¹⁹:

- Respons komplet (CR) : bila pada evaluasi tumor menghilang 100% dan keadaan ini menetap selama lebih dari 4 minggu
- Respons parsial (PR) : bila pengurangan ukuran tumor >50% tetapi <100%
- Respons stabil (SD) : bila ukuran tumor tidak berubah atau mengecil >25% tetapi <50%
- Progresif (PD) : bila terjadi penambahan ukuran tumor >25% atau muncul tumor/lesi baru di paru atau tempat lain.

Tabel 2.3 Overall Respons Pasien dengan Lesi Target dan Lesi Non Target

Lesi Target	Lesi Non Target	Lesi Baru	Overall Response
Respons komplet (CR)	Tidak ada	Tidak ada	Respons komplet (CR)
Respons komplet (CR)	Non-CR/Non-PD	Tidak ada	Respons parsial (PR)
Respons komplet (CR)	Tidak dievaluasi	Tidak ada	Respons parsial (PR)
Respons parsial (PR)	Non-PD atau tidak dievaluasi	Tidak ada	Respons parsial (PR)
Respons stabil (SD)	Non-PD atau tidak dievaluasi	Tidak ada	Respons stabil (SD)
Tidak ada evaluasi	Non-PD	Tidak ada	NE (<i>inevaluable</i>)
Progresif (PD)	Sembarang (<i>any</i>)	Ada atau tidak ada	Progresif (PD)
Sembarang (<i>any</i>)	Progresif (PD)	Ada atau tidak ada	Progresif (PD)
Sembarang (<i>any</i>)	Sembarang (<i>any</i>)	Ada	Progresif (PD)

2.3.2 Efek Samping Kemoterapi

Obat antikanker tidak hanya bekerja pada sel kanker tetapi juga pada sel normal sehingga dapat mengakibatkan munculnya reaksi efek samping pasca pengobatan. Efek samping obat antikanker terbagi atas efek samping hematologis dan nonhematologis yang dinilai pada 2-3 hari sebelum pemberian kemoterapi siklus selanjutnya.¹⁶

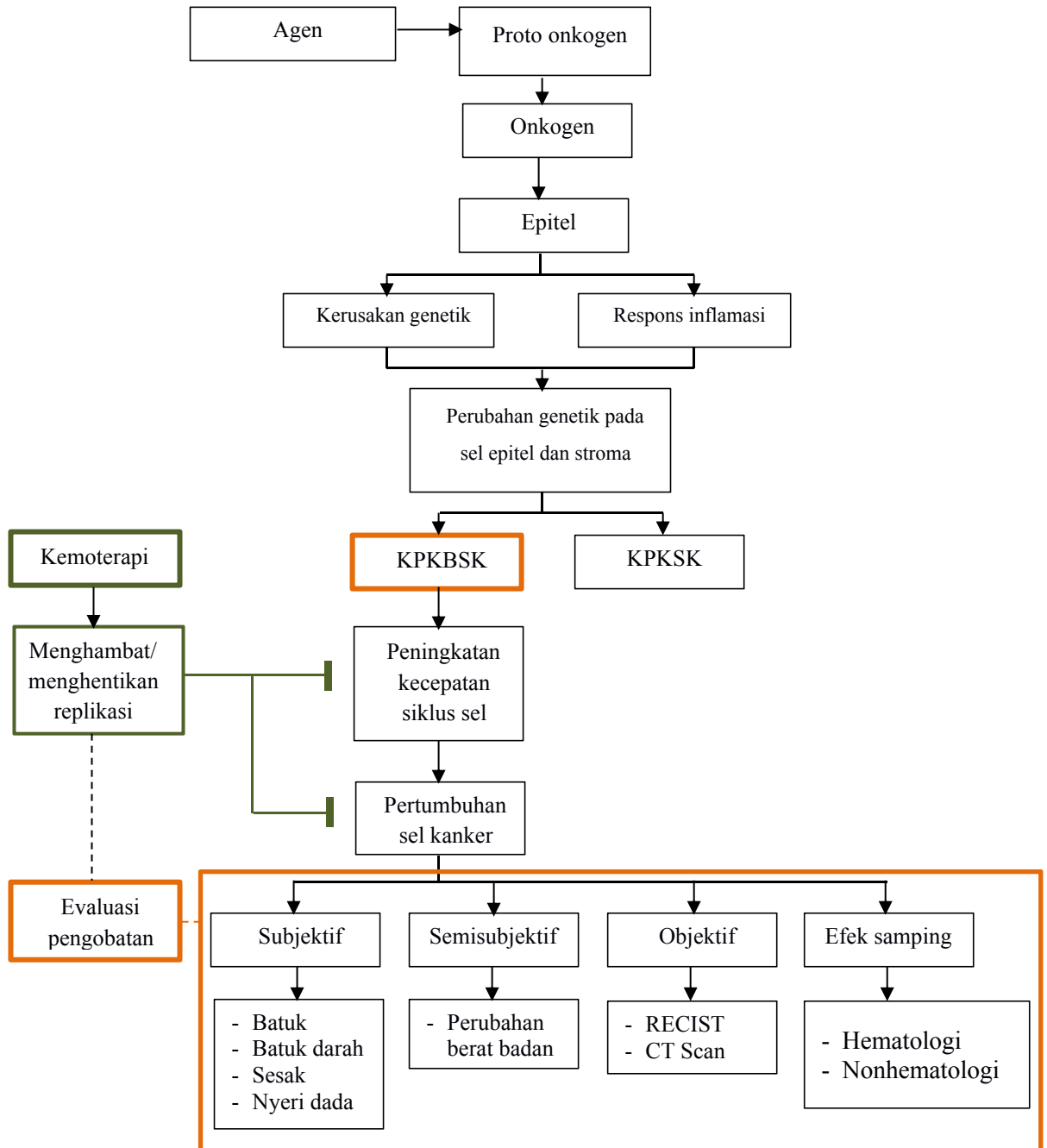
Menurut kriteria WHO, derajat berat ringannya efek samping terbagi atas *grade* 0 – 4. Grade 3 dan 4 termasuk dalam efek samping berat sehingga perlu dipertimbangkan untuk menunda pemberian obat antikanker dengan regimen yang digunakan untuk siklus berikutnya.¹⁶

Tabel 2.4. Kriteria efek samping obat antikanker menurut WHO⁸

Hematologis		0	1	2	3	4
Hb	g/100ml	> 11.0	9.5-10.9	8.0-9.4	6.5-7.9	<6.5
Leukosit	1000/mm ³	> 4	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	<1.0
Granulosit	1000/mm ³	> 2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
Platelet	1000/mm ³	>100	75-99	50-74	25-49	<25
Perdarahan		Tidak ada	Peteki	Perdarahan ringan	Perdara-han berat (<i>gross</i>)	Perdarahan + syok
Gastrointestinal		0	1	2	3	4
Bilirubin	ULNx	<1.25	1.26-2.5	2.6-5	5.1-10	>10
Transami-nase (SGOT, SGPT)	ULNx	<1.25	1.26-2.5	2.6-5	5.1-10	>10
Alkaline fosfatase	ULNx	<1.25	1.26-2.5	2.6-5	5.1-10	>10

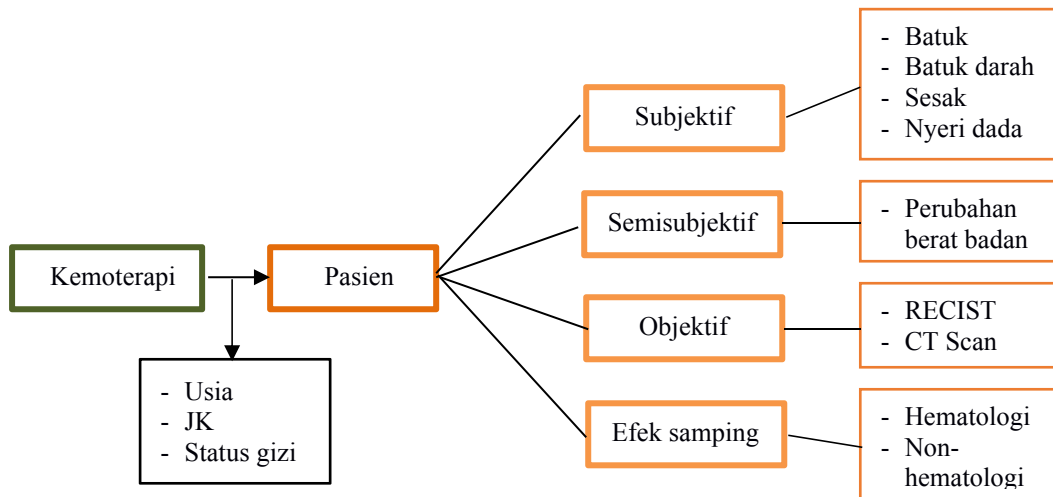
Oral		Tidak ada	Sariawan ringan	Luka pada mukosa	Luka pada mukosa yang menyebabkan tidak dapat makan padat	Tidak bisa asupan oral
Mual/ muntah		Tidak ada	Mual	Kadang-kadang muntah		Muntah terus menerus
Diare		Tidak ada	Diare <2 hari	Diare > 2 hari, tetapi dapat diatasi	Diare memerlukan pengobatan	Syok hipovole-mik
Renal/Ginjal		0	1	2	3	4
Ureum dan Kreatinin	ULNx	<1.25	1.26-2.5			
Proteinuria		Tidak ada	+1	2+,3+	4+	Sindrom nefrotik
	g%		<0.3	0.3-1.0	>1.0	
	g/L		<3	<3 - 10	>10	
Hematuria		Tidak ada	Mikroskopik	<i>Gross</i>	<i>Gross+</i> <i>clotting</i>	Uropati obstruktif

2.4 Kerangka Teori



Gambar 2.3 Kerangka Teori

2.5 Kerangka Konsep



Keterangan :

 Variabel Independen

 Variabel Dependen

 Variabel Antara

Gambar 2.4 Kerangka Konsep

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Rancangan Penelitian

Rancangan penelitian ini adalah kohort retrospektif untuk mengevaluasi respons terapi pada pada pasien stadium lanjut kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK).

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo (RSWS), Makassar, Sulawesi Selatan. Penelitian ini akan menggunakan data pasien Januari 2017- Desember 2019.

3.3 Populasi Penelitian

3.3.1 Populasi Target

Populasi target penelitian ini mencakup semua pasien KPKBSK yang merupakan penduduk Indonesia.

3.3.2 Populasi Terjangkau

Populasi terjangkau penelitian ini adalah pasien KPKBSK yang berobat di Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo.