

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS KADAR *INTERLEUKIN-6* (IL-6) SERUM TERHADAP  
KESINTASAN PADA PASIEN KANKER PARU JENIS KARSINOMA  
BUKAN SEL KECIL (KPKBSK) *STAGE* LANJUT**

***ANALYSIS OF INTERLEUKIN-6 (IL-6) SERUM IN SURVIVAL  
OF ADVANCED STAGE NON SMALL CELL  
LUNG CANCER (NSCLC)***

Disusun dan diajukan oleh:

**SITTI MUNAWWARAH MUSTARI**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2021**

**ANALISIS KADAR *INTERLEUKIN-6* (IL-6) SERUM  
TERHADAP KESINTASAN PADA PASIEN KANKER PARU  
JENIS KARSINOMA BUKAN SEL KECIL  
(KPKBSK) *STAGE LANJUT***

KARYA AKHIR

Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar:  
DOKTER SPESIALIS PARU

Disusun dan diajukan oleh

**SITTI MUNAWWARAH MUSTARI**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS  
DEPARTEMEN PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2021**

**LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)**

**ANALISIS KADAR INTERLEUKIN-6 (IL-6) SERUM TERHADAP KESINTASAN  
PADA PASIEN KANKER PARU JENIS KARSINOMA BUKAN SEL KECIL  
(KPKBSK) STAGE LANJUT**

Disusun dan diajukan oleh

**SITTI MUNAWWARAH MUSTARI**

**C118216102**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka penyelesaian studi Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin

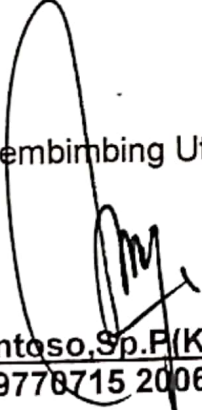
Pada 26 Februari 2021

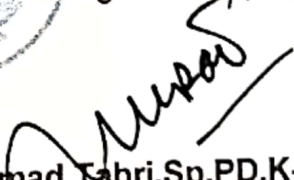
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

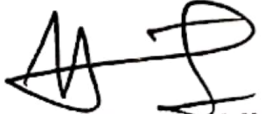
Pembimbing Pendamping

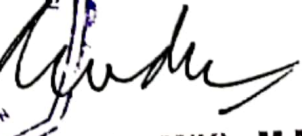
  
dr. Arif Santoso, Sp.F(K), Ph.D, FAPSR  
NIP. 19770715 2006604 1 012

  
Dr.dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)  
NIP. 19590412 198511 1 001

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran

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

  
Prof. dr. Baidi, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed  
NIP. 19661231 1995 03 1 009

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Saya bertandatangan di bawah ini:

Nama : Sitti Munawwarah Mustari  
NIM : C118216102  
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi  
Departemen : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 26 Februari 2021

Yang menyatakan,



Sitti Munawwarah Mustari

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala karena rahmat dan bidadayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian ini. Penulisan 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 penelitian ini. Oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. **dr. Arif Santoso PhD, Sp.P(K)** sebagai pembimbing I yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
2. **Dr. dr Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** sebagai pembimbing II yang telah meluangkan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
3. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kami sampaikan kepada **Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)**, **Dr. dr. Erwin Arief, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** dan **Dr. dr. Harun Iskandar, SpP(K). Sp.PD. K-P** 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, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan di Universitas Hasanuddin.
2. **Prof. dr. Budu M, Ph.D, Sp.M (K), M.Med.Ed**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Unhas yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
3. **dr. Uleng Bahrn, 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 di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
4. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P (K)** sebagai Ketua 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
5. **Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)** sebagai Ketua 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 di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
6. **Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, 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 di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
  7. Seluruh staf pengajar Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin atas bimbingan, dukungan dan motivasi dalam menjalani pendidikan di Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
  8. Staf administrasi dan rekan-rekan PPDS Departemen Pulmonologi dan Kedokteran respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
  9. **dr. Joko Hendarto, M.Biomed, Ph.D** atas bimbingan dan analisis statistik pada penelitian kami.
  10. Terima kasih saya sampaikan kepada Pimpinan dan Staf **Medical Research Center Laboratory** Universitas Hasanuddin atas kerjasama yang diberikan selama berlangsungnya penelitian
  11. Rasa hormat dan terima kasih kepada seluruh pasien yang penuh kesabaran dan keikhlasan telah ikut berpartisipasi dalam penelitian

12. 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.
13. 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. Aamiin.

Makassar, 26 Februari 2021

Penulis



## ABSTRAK

SITTI MUNAWWARAH MUSTARI. Analisis Kadar Interleukin-6 (IL-6) Serum terhadap Kesintasan pada Pasien Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) Stage Lanjut (dibimbing oleh Arif Santoso dan Nur Ahmad Tabri)

**Latar Belakang:** Kanker paru salah satu penyebab kematian utama dalam kelompok keganasan. Kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) adalah tipe yang paling umum dari kanker paru. Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin multifungsi yang terlibat dalam proliferasi, apoptosis, dan diferensiasi sel tumor yang dihubungkan dengan progresifitas dan kesintasan yang buruk. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar IL-6 serum dengan kesintasan pada pasien KPKBSK stage lanjut.

**Metode:** Penelitian ini merupakan studi dengan desain analisis kesintasan dengan metode *consecutive sampling* pada pasien KPKBSK stage lanjut yang berkunjung di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode 1 Januari 2017 - 31 Desember 2017. Kadar IL-6 serum diperiksa dengan menggunakan metode ELISA dan kesintasan 2 tahun dianalisis.

**Hasil:** Subjek penelitian sebanyak 30 pasien, terdiri dari 76,7% laki-laki dan 23,3 % perempuan dan paling banyak usia lebih dari 60 tahun yaitu 53,3%. Subjek memiliki riwayat merokok yang terbanyak adalah IB sedang 33,3%. Berdasarkan hasil sitologi/histopatologi yang terbanyak adalah jenis adenokarsinoma 63,3% dengan stage terbanyak adalah IVA 70%. Didapatkan perbedaan bermakna antara kadar IL-6 serum dengan stage KPKBSK ( $p \leq 0.05$ ). Perbedaan yang paling bermakna jika stage IVA dibandingkan dengan stage IVB ( $p = 0.000$ ). Luas metastasis diuji dengan membandingkan M1a, M1b dan M1c. diperoleh hasil semakin tinggi kadar IL-6 serum semakin luas metastasis yang terjadi ( $p = 0.002$ ). Dengan menggunakan analisis Cox regresi perbandingan kesintasan 2 tahun IL-6 rendah dan IL-6 tinggi diperoleh HR = 1.21 (IK95% 0.57-2.54) dengan nilai  $p = 0.618$  ( $p \leq 0.05$ ). Median survival IL-6 rendah jauh lebih baik dibandingkan IL-6 tinggi (5 bulan vs 2 bulan).

**Kesimpulan:** Semakin tinggi kadar IL-6 serum pasien KPKBSK, semakin tinggi stage dan semakin luas metastasisnya. Meskipun tidak ada perbedaan kadar IL-6 rendah dibandingkan IL-6 tinggi terhadap kesintasan 2 tahun pada KPKBSK stage lanjut, namun median survival IL-6 rendah jauh lebih baik dari IL-6 tinggi.

**Kata Kunci:** Kanker paru, IL-6 serum, kesintasan

## ABSTRACT

SITTI MUNAWWARAH MUSTARI. Analysis of Interleukin-6 (IL-6) Serum in Survival of Advanced Stage Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (dibimbing oleh Arif Santoso dan Nur Ahmad Tabri)

**Background:** Lung cancer is a cancer originating from the bronchial epithelium and one of the main causes of death in malignancies. Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the most common type of lung cancer. Interleukin-6 (IL-6) is a multifunctional cytokine involved in the proliferation, apoptosis, and differentiation of tumor cells with poor survival. The aim of this study was to analyzed of Interleukin-6 (IL-6) serum in survival of advanced stage NSCLC.

**Methods:** This study was a survival analysis design using a consecutive sampling method in advanced-stage NSCLC patients who visited the Pulmonology and Respiration Medicine Department, dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar period 1 January 2017 to 31 December 2017. Serum IL-6 levels were checked by the ELISA method and analyzed for 2-year survival.

**Results:** The subjects of the study were 30 patients, consisting of 76.7% male and 23.3% female, and most over 60 years of age(53.3%). Subjects who had the most smoking history were moderate IB (33.3%). Based on the results of cytology/histopathology, the most common type of adenocarcinoma (63.3%) with the most stage was IVA (70%). There was clear evidence between serum IL-6 levels and the NSCLC stage ( $p \leq 0.05$ ). The differences were the closest if stage IVA was compared to stage IVB ( $p = 0.000$ ). Extensive metastases were tested by comparing M1a, M1b, and M1c. The results showed that the higher serum IL-6 levels, the wider the metastasis that occurred ( $p = 0.002$ ). By using Cox regression analysis, the comparison of 2-years survival of low IL-6 and high IL-6, obtained HR = 1.21 (CI 95% 0.57-2.54) with p-value = 0.618 ( $p \leq 0.05$ ). The median survival for low IL-6 was much better than high IL-6 (5 months vs 2 months).

**Conclusion:** The higher serum IL-6 levels in NSCLC patient, the more extensive the metastases. Although there was no difference between low IL-6 serum versus high IL-6 serum in 2-years survival in advanced stage of NSCLC, the median survival of low IL-6 serum was much better than high IL-6 serum.

**Key Word:** Lung cancer, IL-6 serum, survival

## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUTAN	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN KEASLIAN TESIS	iv
KATA PENGANTAR	v
ABSTRAK	ix
ABSTRACT	x
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR	xv
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Kanker Paru	6
1. Definisi	6
2. Epidemiologi	7
3. Etiologi	8
4. Patogenesis	9
5. Gejala klinik	14
6. Diagnosis	15
B. Interleukin-6	23
C. Interleukin-6 pada KPKBSK	27
D. Kerangka Teori	30
E. Kerangka Konsep	31
F. Hipotesis	31

BAB III METODE PENELITIAN	32
A. Desain penelitian	32
B. Tempat dan Waktu Penelitian	32
C. Populasi dan Sampel Penelitian	32
D. Definisi Operasional	34
E. Cara Kerja	36
F. Alur Penelitian	40
G. Pengolaan Data	41
H. Organisasi Penelitian	43
I. Etika Penelitian	43
BAB IV HASIL PENELITIAN	44
A. Karakteristik Subjek Penelitian	44
B. Kadar IL-6 Serum KPKBSK stage Lanjut	46
C. Kadar IL-6 Serum KPKBSK Stage Lanjut terhadap Kesintasan...	50
BAB V PEMBAHASAN	36
A. Kadar IL-6 Serum pada KPKBSK Stage Lanjut Berdasarkan Jenis Kelamin	52
B. Kadar IL-6 Serum pada KPKBSK Stage Lanjut Berdasarkan Usia	52
C. Kadar IL-6 Serum pada KPKBSK Stage Lanjut Berdasarkan Riwayat Merokok	53
D. Kadar IL-6 Serum pada KPKBSK Stage Lanjut Berdasarkan Status Gizi	54
E. Kadar IL-6 Serum pada KPKBSK Stage Lanjut Berdasarkan Sitologi/Histopatologi	54
F. Kadar IL-6 Serum pada KPKBSK Stage Lanjut Berdasarkan Status Tampilan	55
G. Kadar IL-6 Serum pada KPKBSK Stage Lanjut Berdasarkan Stage	56
H. Kadar IL-6 Serum KPKBSK Stage Lanjut terhadap Kesintasan 2 Tahun	59

BAB VI PENUTUP	.....	63
A. KESIMPULAN	.....	63
B. SARAN	.....	63
DAFTAR PUSTAKA	.....	64
LAMPIRAN	.....	67

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Status Tampilan .....	16
Tabel 4.1. Karakteristik pasien KPKBSK Stage Lanjut.....	45
Tabel 4.2. Kadar IL-6 Serum pada KPKBSK Stage Lanjut Berdasarkan Jenis Kelamin .....	46
Tabel 4.3. Kadar IL-6 Serum pada KPKBSK Stage Lanjut Berdasarkan Kelompok Usia .....	46
Tabel 4.4. Kadar IL-6 Serum pada KPKBSK Stage Lanjut Berdasarkan Riwayat Merokok .....	47
Tabel 4.5. Kadar IL-6 Serum pada KPKBSK Stage Lanjut Berdasarkan Status Gizi .....	47
Tabel 4.6. Kadar IL-6 Serum pada KPKBSK Stage Lanjut Berdasarkan Sitologi/Histopatologi .....	48
Tabel 4.7. Kadar IL-6 Serum pada KPKBSK Stage Lanjut Berdasarkan Status Tampilan .....	48
Tabel 4.8. Kadar IL-6 Serum pada KPKBSK Stage Lanjut Berdasarkan Stage .....	49
Tabel 4.9. Kadar IL-6 Serum pada KPKBSK Stage Lanjut Berdasarkan Luas Metastasis .....	50
Tabel 4.10. Kadar IL-6 Serum KPKBSK Stage Lanjut terhadap Kesintasan 2 Tahun .....	50

**DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1. Perubahan Molekul pada Kanker Paru.....	11
Gambar 2. Peran sitokin dan sel T dalam Kanker Paru.....	13
Gambar 3. Jalur Klasik dan Trans-signaling IL-6.....	27
Gambar 4. Jalur Signaling IL-6 dan Fungsinya dalam perkembangan tumor .....	29
Grafik 1. Kurva Kaplan-Meier Kesintasan 2 tahun.....	51

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **A. Latar Belakang**

Kanker paru adalah keganasan sistem pernapasan, dengan kejadian dan tingkat kematian tertinggi di antara semua keganasan. Secara global tingkat kematian kanker paru meningkat dengan cepat. Saat ini, China memiliki insidensi dan tingkat kematian tertinggi oleh karena kanker paru, dengan meningkatnya jumlah pasien yang lebih muda yang terkena dibandingkan dengan 20 tahun terakhir.<sup>1</sup> Data RSUP Persahabatan Jakarta menunjukkan insiden penyakit kanker masih terus meningkat. Buruknya prognosis penyakit ini mungkin berkaitan erat dengan jaranganya penderita datang ke dokter ketika penyakitnya masih berada dalam stadium awal. Penemuan kanker paru pada stage dini akan sangat membantu penderita, dan penemuan diagnosis dalam waktu yang lebih cepat memungkinkan penderita memperoleh kualitas hidup yang lebih baik dalam perjalanan penyakitnya meskipun tidak dapat menyembuhkannya.<sup>2</sup>

Meskipun polusi udara dan merokok diyakini sebagai faktor penyumbang penting bagi perkembangan kanker paru, hanya satu dari sepuluh orang yang terkena polusi udara atau tembakau yang pada akhirnya berkembang menjadi kanker paru.<sup>3</sup> Perkembangan kanker paru



didorong oleh banyak faktor, yaitu hasil berbagai jalur pensinyalan yang dikendalikan oleh berbagai mutasi genetik, sehingga sangat sulit untuk mengembangkan metode cepat dan akurat untuk diagnosis dini kanker paru. Hal tersebut menyebabkan hasil pengobatan yang buruk pada *stage* penyakit lanjut. Perkembangan yang cepat menyebabkan pentingnya untuk mengembangkan metode deteksi dini, diagnosis, dan pengobatan kanker paru.<sup>4</sup>

Bukti yang berkembang menunjukkan bahwa peradangan kronik dapat memberikan peran penting dalam etiologi kanker paru.<sup>5</sup> Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin pleiotropik yang terlibat dalam peradangan, respons dan patogenesis kanker. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa tingginya kadar sitokin berkorelasi langsung dengan kelangsungan hidup yang singkat pada pasien kanker paru. Interleukin-6 (IL-6) mempromosikan angiogenesis dan pertumbuhan tumor. Beberapa penelitian menemukan peningkatan kadar IL-6 pada pasien keganasan termasuk kanker paru khususnya kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) dihubungkan dengan prognosis yang buruk.<sup>6</sup>

Konsentrasi IL-6 serum meningkat pada kanker paru. Dapat dideteksi di jaringan tumor, serum, cairan pleura, cairan bilasan bronkus yang dihubungkan dengan progresifitas kanker paru, resistensi terhadap terapi antitumor dan kesintasan yang buruk. Selain itu, terdapat hubungan positif yang kuat antara konsentrasi IL-6 serum dengan ukuran tumor, *stage* tumor, dan progresifitas penyakit pada kanker paru.<sup>7</sup> Status tampilan

pasien kanker paru merupakan indikator kemampuan pasien yang memperlihatkan efek kanker paru terhadap kualitas hidup pasien. Hal ini juga menjadi faktor prognostik dan faktor yang menentukan pilihan terapi yang tepat pada pasien sesuai dengan status tampilannya.

Penelitian kadar IL-6 serum sebagai faktor prognostik yang menghubungkan dengan kesintasan pada pasien KPKBSK di Indonesia masih terbatas. Khususnya di Makassar belum pernah dilakukan sehingga mendorong penulis untuk melakukan penelitian IL-6 serum pada pasien KPKBSK.

## **B. Rumusan Masalah**

Prognosis kanker paru menggunakan klinis dan radiologi (imaging). Sedangkan pemanfaatan molekuler marker belum dimanfaatkan secara luas. Pada keterbatasan sarana diperlukan pemeriksaan prognosis dan prediktif untuk menilai prognosis pasien. Beberapa hasil penelitian telah menggunakan kadar IL-6 serum sebagai prognostik faktor.

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka diajukan rumusan masalah sebagai berikut:

1. Berapa kadar IL-6 serum pada pasien kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) stage lanjut?
2. Bagaimana kesintasan pada pasien KPKBSK stage lanjut?
3. Apakah ada hubungan antara kadar IL-6 serum dengan kesintasan pada pasien KPKBSK stage lanjut?

## **C. Tujuan Penelitian**

### **1. Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan kadar IL-6 serum dengan kesintasan pada pasien KPKBSK stage lanjut.

### **2. Tujuan Khusus**

- a. Menganalisis kadar IL-6 serum pada pasien KPKBSK stage lanjut.
- b. Menilai kesintasan pada pasien KPKBSK stage lanjut.
- c. Menganalisis hubungan kadar IL-6 serum dengan kesintasan pada pasien KPKBSK stage lanjut.

## **D. Manfaat Penelitian**

### **1. Bagi Peneliti**

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

### **2. Bagi Pasien**

Dapat dijadikan sebagai marker prognostik pada kanker paru.

### **3. Bagi Institusi**

- a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai kadar IL-6 serum pada kanker paru.
- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk penelitian lebih lanjut.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. KANKER PARU**

##### **1. Definisi**

Kanker paru adalah tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus atau karsinoma bronkus (*bronchogenic carcinoma*). Menurut konsep masa kini kanker adalah penyakit gen. Sebuah sel normal dapat menjadi sel kanker apabila oleh berbagai sebab 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 tak terkendali. Secara klinis karsinoma paru dibagi menjadi kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK) dan kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK).<sup>2</sup>

Kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil adalah tipe yang paling umum dari kanker paru, mencakup 75-80% dari semua kasus<sup>8</sup> 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.<sup>2</sup>

## 2. Epidemiologi

Data statistik di Indonesia, untuk prevalensi maupun mortalitas kanker paru belum tersedia. Data statistik cenderung tersebar di beberapa pusat pelayanan kesehatan. Walaupun begitu, didapatkan kanker paru berada di urutan ke-3 terbanyak setelah kanker payudara dan kanker leher rahim. Kanker paru jarang ditemui pada usia di bawah 40 tahun dan insidensnya terus meningkat hingga usia 80 tahun.<sup>9</sup>

Hasil survei penyakit tidak menular oleh Direktorat Jenderal PPM & 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%).<sup>10</sup> 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.<sup>11</sup>

Tingkat kelangsungan hidup lima tahun untuk kanker paru adalah 54% untuk 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 (menyebar 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.<sup>12</sup>

### **3. Etiologi**

#### **a. Faktor genetik**

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 mengaktivasi sistem signaling intraseluler yang terlibat dalam pembelahan sel dan proliferasi sel.

Angka insidens dan mortalitas kanker paru berbeda menurut ras dan kelompok etnis. Angka kanker paru orang Asia secara keseluruhan lebih rendah dan memiliki proporsi adenokarsinoma invasif minimal atau adenokarsinoma berdiferensiasi baik yang lebih tinggi. Penderita kanker paru sebagian merupakan pasien lanjut usia, hal ini disebabkan karena pemendekan telomer secara kontinyu selama siklus replikasi sel berulang, dan makin tua seseorang maka peluang kerusakan DNA makin besar.<sup>13</sup>

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.<sup>13</sup>

#### **b. Faktor merokok**

Merokok merupakan faktor risiko dominan untuk kanker paru. Ada hubungan dosis respon langsung antara jumlah rokok yang dihisap dengan risiko kanker paru. Asap tembakau mengandung sekitar 4000 zat kimia, dan sekitar 60 zat kimia merupakan karsinogen. Molekul paling penting yang terlibat dalam terjadinya kanker paru adalah *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAH). Asap tembakau memiliki fase uap, yang terbuat dari molekul-molekul yang berukuran lebih kecil dari 0,1 mm yang bisa melewati filter rokok, dan fase partikulat. Konsentrasi produksi radikal-bebas pada kedua fase ini yaitu 10<sup>15</sup> radikal bebas per gram dan 10<sup>17</sup> radikal bebas per gram. Pada beberapa penelitian, peningkatan risiko kanker paru pada kelompok sosial-ekonomi rendah telah dikaitkan dengan prevalensi merokok yang lebih tinggi pada populasi ini.<sup>13</sup>

#### **c. Faktor lingkungan**

Zat karsinogen pada rokok memegang peranan penting terhadap kejadian kanker paru. Kurang lebih 85-90% penderita kanker paru adalah perokok, namun demikian kanker paru dapat juga mengenai individu yang bukan perokok (perokok pasif). Polutan lain seperti gas radon dan asbestos dikaitkan dengan kejadian kanker paru.<sup>13</sup>

### **4. Patogenesis**

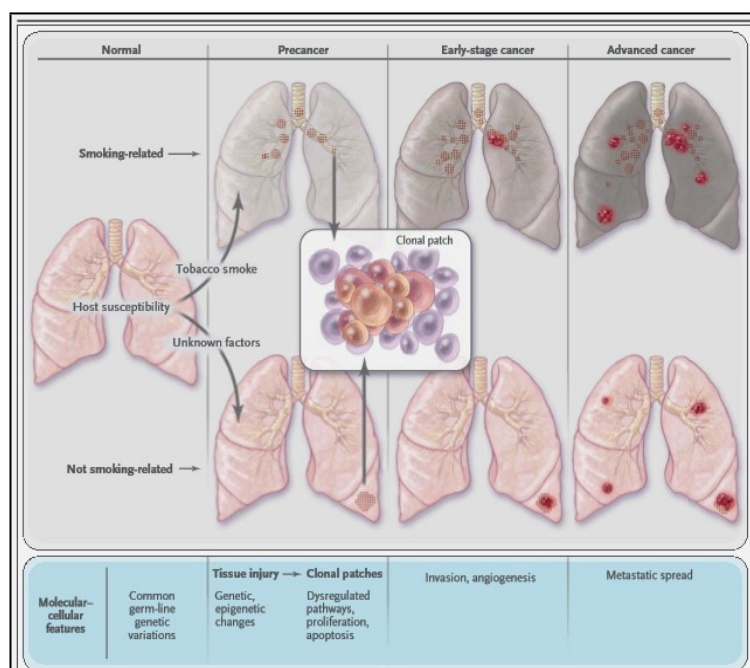


Seperti penyakit kanker lainnya, kanker paru dimulai oleh aktivasi onkogen dan inaktivasi gen supresor tumor. Onkogen merupakan suatu gen yang diyakini sebagai penyebab seseorang cenderung terkena kanker. Proto-onkogen berubah menjadi onkogen apabila terpapar karsinogen spesifik. Mutasi yang terjadi 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.<sup>14</sup>

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 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 terpapar zat karsinogenik.<sup>14</sup>

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 APC (antigen presenting cell), 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.<sup>15</sup> 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 DC dan makrofag.<sup>16</sup>



Gambar 1. Perubahan Molekuler Pada Kanker Paru

Dikutip dari (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

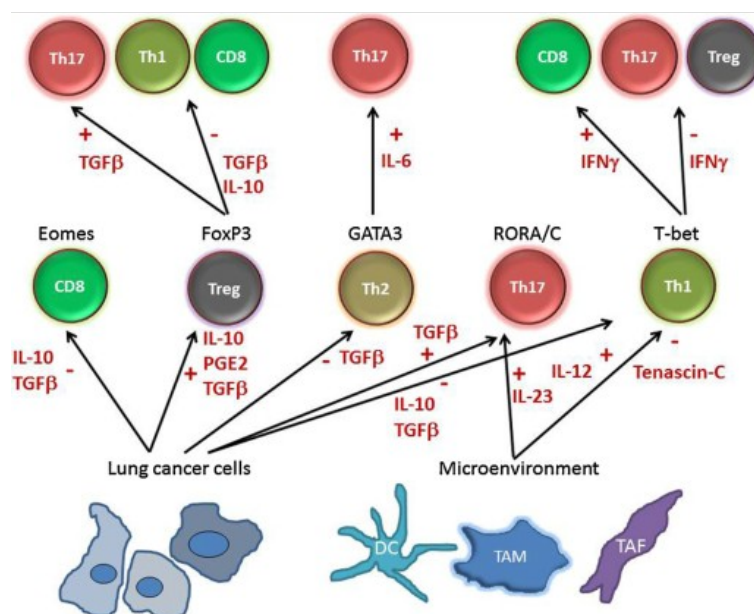
banyak mediator (sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan dan enzim-enzim).<sup>17</sup> Lebih lanjut lagi karakter lingkungan tumor tercipta misalnya saat terjadi perubahan kondisi seperti hipoksia, yang mana mempromosikan angiogenesis dan berdampak pada EMT dengan meningkatnya produksi metalloproteinase (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.<sup>19</sup>

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.<sup>20</sup>

Mutasi gen supresor tumor Tp53 adalah salah satu perubahan yang paling sering pada kanker paru. Inaktivasi mutasi gen Tp53 ditemukan kurang lebih 50% untuk KPKBSK dan lebih dari 70% untuk KPKSK. Aktivasi Tp53 diinduksi oleh kerusakan DNA atau stress karsinogenesis melalui aktivasi transkripsional dari gen dan stabilitas protein oleh fosforilasi yang menyebabkan terhentinya siklus sel dan perbaikan DNA. Fungsi Tp53 ditekan oleh berbagai macam faktor termasuk perubahan dari gen itu sendiri. Perubahan gen Tp53 berlangsung seiring dengan perkembangan karsinogenesis.<sup>21</sup>

Penelitian terbaru juga mengemukakan bahwa jalur IL-6/STAT3 menginduksi respon Th17 yang selanjutnya menghasilkan IL-17. Interleukin-17 menginduksi lebih banyak lagi produksi IL-6 oleh sel epitel dan fibroblast yang kemudian mengaktivasi kembali STAT3. Keadaan ini akan meningkatkan respon terhadap gen prosurvival dan proangiogenik tumor.<sup>22</sup>

Sel T naive berdiferensiasi menjadi subset sel T dengan adanya antigen, molekul co-stimulasi dan sitokin. Diferensiasi sel T tersebut berperan dalam mengendalikan respon imun adaptif dengan mengaktifkan sel T CD8, sel B dan makrofag. Sel T CD4 berdiferensiasi menjadi Th1, Th2, Th17 dan T regulator sel. Sel Th1 mengekspresikan faktor-faktor transkripsi STAT1 dan T-bet dan menghasilkan sitokin seperti IL-2 dan IFN- $\gamma$ . Sel Th2 mengekspresikan GATA3 dan STAT-6 untuk menghasilkan IL-4, IL-5, IL-6 dan IL-13. Sel Th17 menghasilkan sitokin IL-17A, IL-17F dan IL-22. Sel T reg mengekspresikan forkhead P3 (FoxP3) dan menghasilkan sitokin immunosupresif seperti TGF- $\beta$  untuk menekan respon imun.<sup>23</sup>



Gambar 2 : Peran sitokin dan sel T dalam kanker paru

Dikutip dari (23)

## 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 nafas 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 adanya

akumulasi sekret di belakang sumbatan, dan menyebabkan terjadinya pneumonia.<sup>24</sup>

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 adanya 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.<sup>24</sup>

## **6. Diagnosis**

Diagnosis kanker paru dapat ditegakkan berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan tumor marker, pemeriksaan radiologi dan pemeriksaan histopatologi.

#### **a. Anamnesis**

Gambaran klinik penyakit kanker paru tidak banyak berbeda dari penyakit paru lainnya, terdiri dari keluhan subjektif dan gejala objektif. Dari anamnesis akan didapat keluhan utama dan perjalanan penyakit, serta faktor-faktor lain yang sering sangat membantu tegaknya diagnosis. Keluhan utama dapat berupa:<sup>7</sup> 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.

Tidak jarang yang pertama terlihat adalah gejala atau keluhan akibat metastasis di luar paru, seperti kelainan yang timbul karena kompresi hebat di otak, pembesaran hepar atau patah tulang kaki. Gejala dan keluhan yang tidak khas seperti berat badan berkurang, nafsu makan hilang, demam hilang timbul, sindrom paraneoplastik, seperti *hypertrophic pulmonary osteoarthopathy*, trombosis vena perifer dan neuropati.<sup>2</sup>

#### **b. Pemeriksaan fisik**

Pemeriksaan fisik dapat dinilai dari tampilan umum yang diklasifikasikan berdasarkan Skala Karnofsky dan WHO. 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.<sup>2</sup>

Tabel 1. Tampilan Umum Berdasarkan Skala Karnofsky dan WHO

Skala Karnofsky	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 (26)

### c. 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).<sup>1</sup> *Neuron Specific Enolase* diproduksi di bagian sentral dan perifer dari neuron juga dari tumor malignant yang berasal dari *neuroectodermal*. *Carcinoembryonic antigen* diproduksi selama perkembangan embrio dan fetus dan memiliki sensitivitas tinggi pada adenokarsinoma dan karsinoma sel kecil paru.<sup>26</sup>



*Squamous Cell Carcinoma Antigen* digunakan pada pasien *squamous cell carcinoma* untuk membantu menentukan diagnosis histologinya. *Cancer Antigen-125* ditemukan terutama pada kanker ovarium namun kadang juga pada kanker payudara dan kanker paru. *Cytokeratin 19 Fragments* merupakan tumor marker baru yang banyak ditemukan pada kanker paru dan paling sensitif untuk jenis KPKBSK juga pada skuamous.<sup>26</sup>

#### **d. 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.<sup>2</sup>

1. Foto toraks : Pada pemeriksaan foto toraks PA/lateral akan dapat dilihat bila massa tumor dengan ukuran tumor lebih dari 1 cm. Tanda yang mendukung keganasan adalah tepi yang ireguler, disertai identasi pleura, tumor satelit tumor, dll. Pada foto, 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.<sup>24</sup>

2. CT-Scan toraks : 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.<sup>24</sup>

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.<sup>24</sup>

#### **e. 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.<sup>2</sup>

#### **f. 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:<sup>2</sup>

##### **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

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 terbatas di rongga toraks, termasuk nodus limfe regional, pleura, dan dinding dada, biasanya berhubungan dengan gejala 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 dominan 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.

### **g. Klasifikasi berdasarkan *stage***

*Stage* kanker paru berdasarkan sistem TNM (T=Tumor Primer, N=Nodus Limfe, M=Metastasis).<sup>27</sup>

Tumor Primer (T)

Tx : tumor primer tidak dapat ditentukan dengan hasil radiologi dan bronkoskopi tetapi sitologi sputum atau bilasan bronkus positif (ditemukan sel ganas)

T0 : tidak tampak lesi atau tumor primer

TIS : Carcinoma in situ

T1 : ukuran terbesar tumor primer  $\leq 3$  cm tanpa lesi invasi intrabronkus yang sampai ke proksimal bronkus lobaris.

T1mi : minimal invasive adenokarsinoma

T1a : ukuran tumor primer  $\leq 1$  cm

T1b : ukuran tumor primer  $> 1$  cm tetapi  $\leq 2$  cm

T1c : ukuran terbesar tumor primer  $> 2$  cm tetapi  $\leq 3$  cm

T2 : lesi  $> 3$  tetapi  $\leq 5$  cm dengan tampak lesi invasi pada bronkus utama tapi tidak sampai karina; mengenai pleura visceralis; berhubungan dengan atelectasis atau pneumonitis obstruktif yang meluas sampai daerah hilus atau sebarang pada sebagian paru.

T2a : ukuran tumor primer  $> 3$  tetapi  $\leq 4$  cm

T2b : ukuran tumor primer  $> 4$  tetapi  $\leq 5$  cm

T3 : ukuran tumor primer  $> 5$  cm tapi  $\leq 7$  cm atau tumor menginvasi sampai ke pleura parietalis, dinding dada termasuk sulkus superior, diafragma, nervus phrenikus, menempel pleura mediastinum, pericardium atau lebih satu nodul dalam satu lobus dengan tumor primer

T4 : ukuran tumor primer  $> 7$  cm atau sebarang ukuran tumor primer sebarang tetapi telah melibatkan atau invasi ke mediastinal, diafragma,

trakea, jantung, pembuluh darah besar, karina, nervus laring, esophagus, *vertebral body*. Atau lebih dari satu nodul berbeda lobus pada sisi yang sama dengan tumor primer (ipsilateral)

N = Metastasis ke Kelenjar Getah Bening (KGB)

Nx : metastasis ke KGB mediastinal sulit dinilai dari gambaran radiologi

N0 : tidak ditemukan metastasis ke KGB

N1 : metastasis ke KGB

- peribronkus ipsilateral
- hilus ipsilateral, intrapulmonary ipsilateral termasuk sebaran langsung

N2 : metastasis ke KGB

- mediastinum ipsilateral dan/atau
- subkarina
- mediastinum bawah
- sub aorta, para-aorta

N3 : metastasis ke KGB

- mediastinum kontralateral
- hilus kontralateral
- ipsilateral atau kontralateral skalen
- supraklavikula

M = Metastasis ke organ lain

M0 : tidak ditemukan metastasis

Mx : metastasis sulit dinilai dengan gambaran radiologis

M1 : ditemukan metastasis

M1a : metastasis ke paru kontralateral, nodul di pleura, efusi pleura ganas, efusi pericardium

M1b : metastasis jauh ke satu organ luar paru (otak, tulang, hepar ginjal atau KGB leher, aksila, suprarenal dll)

M1c : multiple metastasis ekstra toraks dalam 1 organ atau lebih

## **B. INTERLEUKIN-6**

Interleukin-6 memiliki berbagai fungsi fisiologis penting yaitu hematopoiesis, respon imun, reaksi fase akut, metabolisme tulang, fungsi sistem endokrin dan saraf. Berbagai jenis sel menghasilkan IL-6 termasuk limfosit, monosit/makrofag, sel endotel, kondrosit, osteosit, sel otot dan fibroblas. Aktivasi jalur signaling tersebut diatur oleh berbagai proses seluler seperti aktivasi gen target dan proliferasi seluler, diferensiasi, survival dan apoptosis.<sup>28</sup>

Bukti yang berkembang menunjukkan bahwa peradangan kronik dapat memberikan peran penting dalam etiologi kanker paru.<sup>29</sup> Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin pleiotropik yang terlibat dalam peradangan, respons dan patogenesis kanker.<sup>3</sup> Interleukin-6 juga merupakan salah satu molekul inflamasi yang diproduksi dan disekresi oleh berbagai jenis sel termasuk sel kanker. berperan dalam proliferasi dan diferensiasi sel-sel ganas dan ditemukan dalam konsentrasi tinggi dalam serum dan pada

jaringan kanker seperti kanker kolorektal, kanker mammae, kanker prostat, kanker ovarium, kanker paru, kanker serviks dan multiple myeloma.<sup>31</sup>

Pengaruh IL-6 terhadap aktifitas sel kanker terutama dalam pertumbuhan tumor, diferensiasi malignansi sel kanker dan imunomodulasi microenvironment sel kanker. Aktifitas tersebut adalah hasil dari peningkatan neo-angiogenesis, penghambatan apoptosis dan resistensi sel kanker. Beberapa jalur signaling terlibat dalam perubahan tersebut, salah satu yang terpenting adalah transkripsi aktivator 3 dan transduksi signal. Kadar IL-6 meningkat pada kanker *stage* lanjut dan peningkatannya juga berhubungan dengan peningkatan risiko kanker. Interleukin-6 juga ditemukan sebagai marker prognostik kanker dan juga meningkat pada pasien kakeksia akibat kanker.<sup>32</sup>

Peningkatan kadar IL-6 dihubungkan dengan agresifitas pertumbuhan tumor dan respon terhadap terapi pada berbagai jenis kanker. Pasien dengan kadar IL-6 yang tinggi secara umum dihubungkan dengan diagnosis yang buruk dan survival yang lebih pendek, sedangkan kadar IL-6 yang lebih rendah dihubungkan dengan respon terapi yang lebih baik.<sup>30</sup> Dalam suatu penelitian sistematik review juga menunjukkan bahwa konsentrasi serum IL-6 yang tinggi dihubungkan dengan prognosis buruk kanker paru.<sup>33</sup>

Interleukin-6 terikat pada reseptor IL-6 (IL-6R) di membran plasma, kompleks ikatan IL-6/IL-6R berikatan dengan gp130 dan menyebabkan

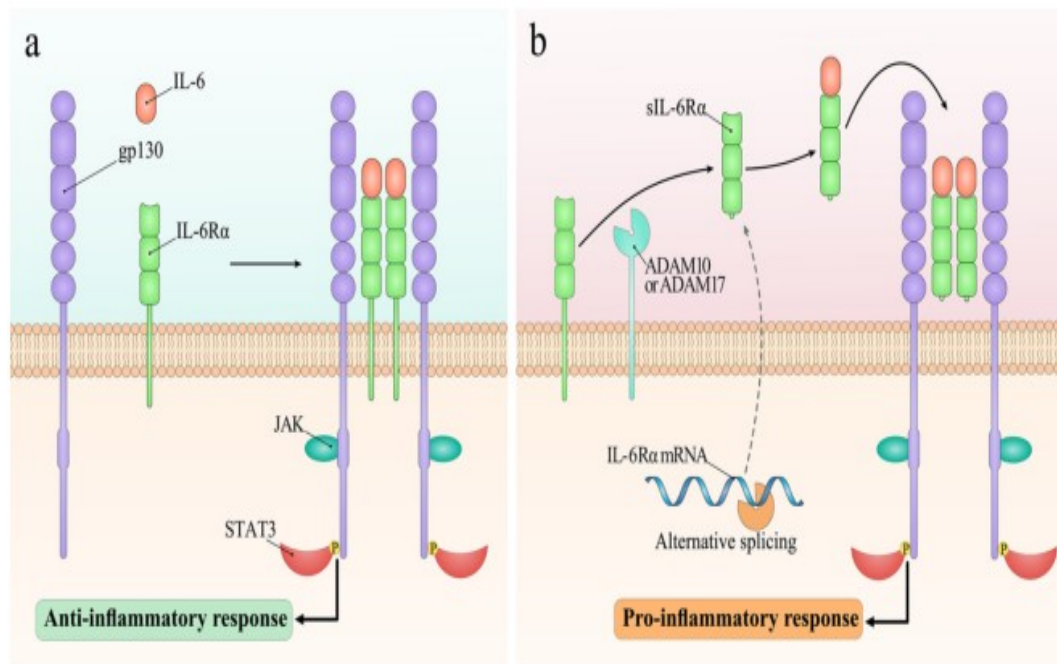


homodimerisasi untuk membentuk kompleks reseptor IL-6 yang teraktivasi, satu struktur heksamerik terdiri dari masing-masing 2 molekul IL-6, IL-6R dan gp130. Setelah terikat pada reseptor dan gp130, IL-6 menginduksi berbagai fungsi dengan cara mengaktivasi sel signalling. Interleukin-6 menghantarkan signal transduksi melalui 2 bentuk IL-6R; pertama melalui reseptor transmembran dan yang kedua adalah ekstraseluler soluble receptor (sIL-6R). Signalling IL-6 klasik merupakan signalling IL-6 yang dominan membutuhkan ikatan dengan IL-6R.<sup>31</sup>

Jalur signaling IL-6 ada dua yaitu jalur klasik dan jalur trans-signaling. Jalur signaling klasik adalah bentuk yang predominan yang melibatkan reseptor IL-6 yang terikat pada membran (membrane-bound IL-6R/mbIL-6R) dan hanya terdapat pada hepatosit, beberapa sel epitel dan leukosit. Ikatan IL-6/IL-6R terikat pada gp130 menyebabkan fosforilasi beberapa faktor transkripsi. Ekspresi gp130 terjadi pada sebagian besar sel termasuk otak, jantung, paru, ginjal, hati dan plasenta yang berperan penting dalam perkembangan sel, survival sel, pertumbuhan dan hemostasis jaringan. Meskipun ekspresi IL-6R transmembran terbatas pada sel hepatosit dan beberapa leukosit, tetapi gp130 diekspresikan secara lebih luas, sehingga kompleks IL-6/sIL-6R dapat mentransduksi signal IL-6 pada berbagai jenis sel yang tidak mengekspresikan IL-6R transmembran tetapi mengekspresikan gp130 melalui mekanisme trans-signaling.<sup>31,34</sup>

Reaksi inflamasi menginduksi produksi sIL-6R yang berespon terhadap IL-6 pada sel yang tidak mengekspresikan reseptor membran. Jalur signaling klasik mengaktifasi respon anti inflamasi dan mempromosi regenerasi jaringan, sedangkan jalur trans-signaling mengaktifasi respon proinflamasi yang berperan penting dalam berbagai penyakit seperti sepsis dan kanker<sup>31,34</sup>

Peranan IL-6 dalam perkembangan kanker telah diteliti secara lebih luas. Interleukin-6 menginduksi transisi epitel mesenkim dan promosi metastasis dan migrasi sel kanker. Mutasi gen EGFR (Endothelial Growth Factor Receptor) adalah perubahan molekuler yang umumnya terjadi pada adekarsinoma paru. Mutasi ini meningkatkan respon terhadap ekspresi phosphorylated STA3 (pSTAT3) pada sel kanker paru melalui peningkatan respon transkripsi gen IL-6 yang selanjutnya mengaktifasi jalur gp130/Jak/STAT3. Peningkatan ekspresi IL-6 dan STAT3 mempromosi terjadinya keganasan dari sel-sel paru. Aktivasi IL-6 oleh STAT3 mendukung angiogenesis dengan mempromosi ekspresi Vascular Endothelial Growth Factor (VGEF) dan Fibroblast Growth Factor (bFGF) oleh sel tumor yang mendukung vaskularisasi untuk pertumbuhan dan metastasis tumor.<sup>28</sup>



Gambar 3: Jalur klasik dan trans-signaling IL-6

Dikutip dari (36)

### C. INTERLEUKIN-6 PADA KANKER PARU KARSINOMA BUKAN SEL KECIL

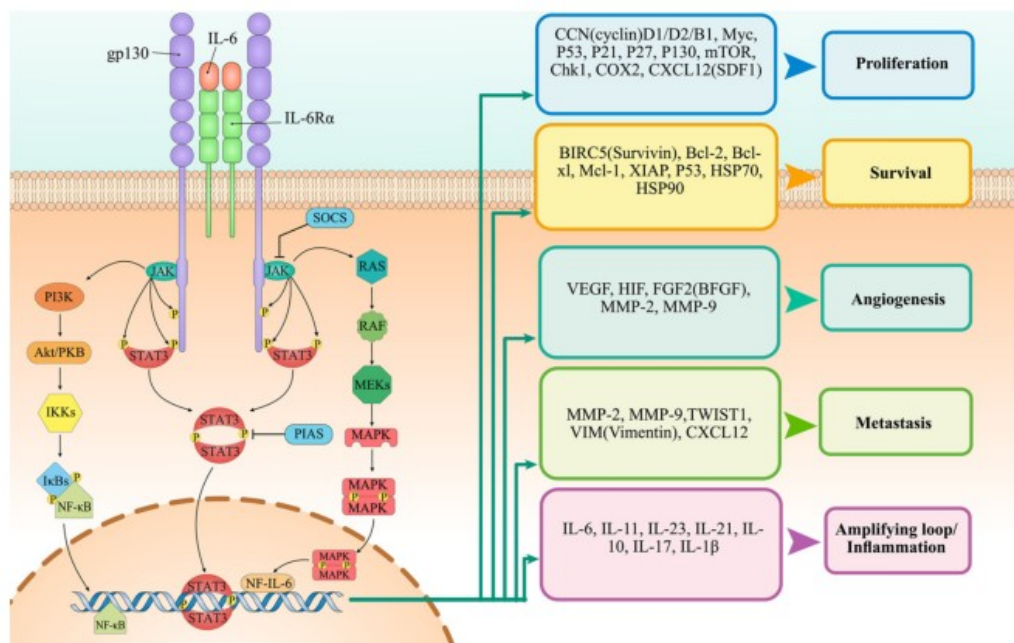
Produksi IL-6 terbanyak pada kanker paru dihasilkan dari lingkungan mikro tumor termasuk sel tumor, Tumor-Associated Macrophages (TAMs), sel T CD4, dan fibroblast. Interleukin-6 mendukung tumorigenesis melalui modulasi antara IL-6 intrinsik dan IL-6 ekstrinsik yang dihasilkan oleh sel stromal di lingkungan mikro tumor. Peran IL-6 sebagai pro-tumorigenyc dengan menekan respon imunitas adaptif. Interleukin-6 mengganggu fungsi antigen presenting cell (APC) seperti sel dendritik yang diperlukan untuk priming sel T sitotoksik. Aktivasi signaling IL-6 pada sel progenitor mieloid dapat mengarahkan diferensiasinya

bukan dendritic cell lineage namun lebih mengarah ke sel monosit/makrofag seperti myeloid-derived suppressor cells (MDSC) yang diketahui sebagai penekan respon imunitas. Selain itu signaling IL-6/STAT3 menghambat maturasi dan diferensiasi sel dendritik yang selanjutnya mencegah aktivasi sel T dan menginduksi anergi sel T atau kematian sel T. Secara kolektif, banyak mekanisme yang diaktifkan melalui signaling IL-6 yang berperan dalam peningkatan pertumbuhan tumor, progresifitas, metastasis.<sup>34</sup>

Efek IL-6 terhadap proliferasi dan survival sel-sel epitelial oleh IL-6 dimediasi oleh STAT3. Aktivasi STAT3 secara terus-menerus meningkatkan proliferasi sel tumor, angiogenesis dan invasi sel. Ekspresi berlebihan di STAT3 pada sel epitel alveolar tipe II menyebabkan terjadinya inflamasi sel paru yang dapat berkembang menjadi adenokarsinoma bronkoalveolar.<sup>28</sup> Gao et al dalam penelitiannya mengenai KPKBSK menemukan adanya pengaruh Interleukin-6 (IL-6) dan mengidentifikasi adanya kaskade jalur EGFR/IL-6/Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) 3 yang berperan penting dalam tumorigenesis. Mutasi EGFR didapatkan pada sekitar 10% adenokarsinoma. Terdapat hubungan antara aktivasi STAT3 dan mutasi EGFR. Mutasi EGFR menginduksi ekspresi IL-6 yang akan menyebabkan aktivasi STAT3.<sup>38</sup>

Sitokin IL-6 terikat pada reseptor membran yaitu glikoprotein 130 (gp130). Transduksi signal mengaktifkan Janus Kinase (JAK) tirosin

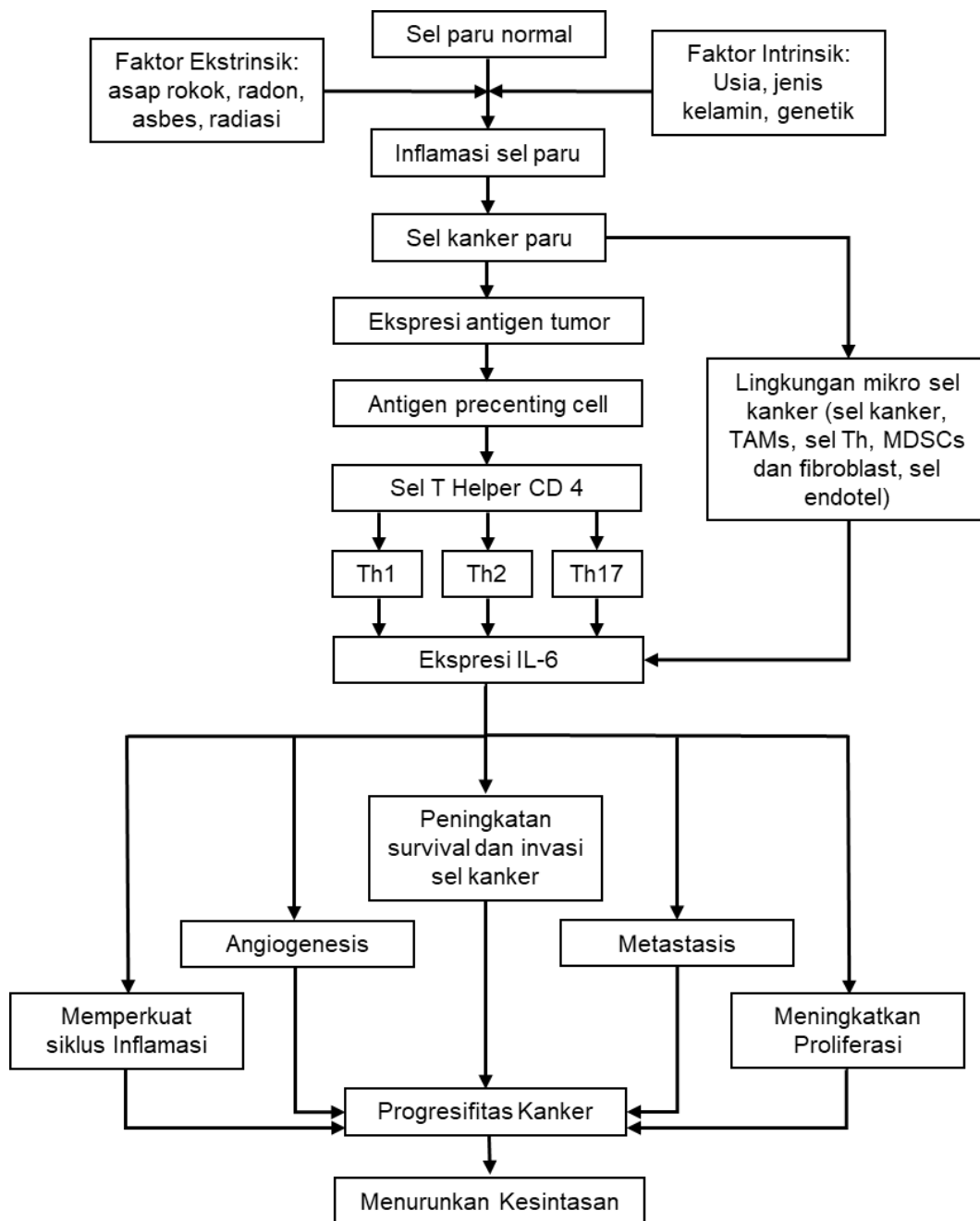
kinase yang kemudian memfosforilasi residu tirosin faktor transkripsi STAT. Jalur lain yang juga berperan dalam aktivasi IL-6 adalah mitogen-activated protein kinase (MAPK).<sup>34</sup> Signal Transducer and Activator of Transcription 3 adalah suatu faktor transkripsi laten yang terikat dalam sitoplasma sel, diaktifasi oleh fosforilasi tirosin yang akan mengakibatkan translokasi inti, pengikatan DNA, dan aktivasi gen. STAT3 terlibat dalam regulasi gen, menghambat apoptosis, tumorigenesis, termasuk progresi siklus sel, invasi tumor dan metastasis, respon imun host, dan angiogenesis tumor.<sup>35</sup>



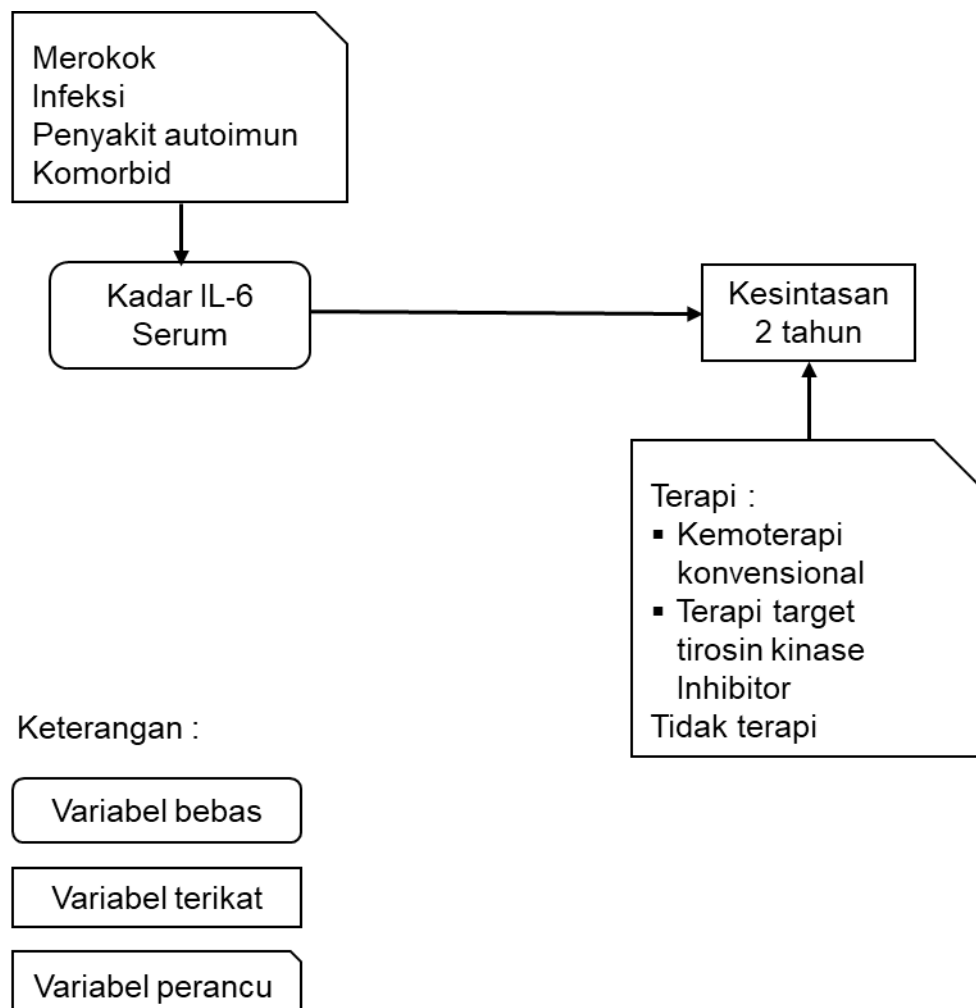
Gambar 4: Jalur signaling IL-6 dan fungsinya dalam perkembangan tumor

Dikutip dari (36)

## **D. KERANGKA TEORI**



## E. KERANGKA KONSEP



## F. HIPOTESIS PENELITIAN

Hipotesis pada penelitian ini adalah kadar IL-6 yang tinggi pada KPKBSK stage lanjut berhubungan dengan kesintasan yang lebih singkat.