

**KARYA AKHIR**

**ANALISIS KADAR *CYCLOOXYGENASE-2*  
(COX-2) SERUM TERHADAP KESINTASAN PASIEN KANKER PARU  
JENIS KARSINOMA BUKAN SEL KECIL  
(KPKBSK) STAGE LANJUT**

***ANALYSIS OF SERUM *CYCLOOXYGENASE-2* (COX-2) LEVEL IN  
SURVIVAL OF ADVANCED STAGE NON SMALL CELL LUNG CANCER***

Disusun dan diajukan oleh

**AHMAD MUSTANG**



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

**2021**

**ANALISIS KADAR *CYCLOOXYGENASE-2*  
(COX-2) SERUM TERHADAP KESINTASAN PASIEN KANKER PARU  
JENIS KARSINOMA BUKAN SEL KECIL  
(KPKBSK) *STAGE* LANJUT**

TESIS

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

Disusun dan diajukan oleh

**AHMAD MUSTANG  
C118216202**

Kepada

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

**LEMBAR PENGESAHAN (TUGAS AKHIR)**

**Analisis Kadar Cyclooxygenase-2 (COX-2) Serum Terhadap Kesintasan Pasien Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) Stage Lanjut**

**Disusun dan diajukan oleh:**

**Ahmad Mustang**

**C118216202**

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

Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin

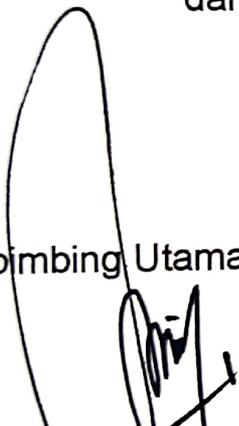
Pada 26 Februari 2021

dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

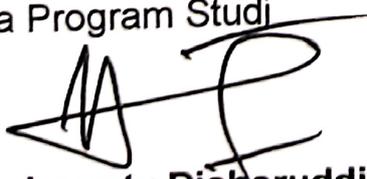
Pembimbing Pendamping

  
dr. Arif Santoso, Sp.P(K), PhD, FAPSR  
NIP: 197707152006041012

  
Dr. dr. Irawaty Diahruddin, Sp.P(K)  
NIP: 197206172000122001

Ketua Program Studi

Dekan Fakultas Kedokteran

  
Dr. dr. Irawaty Diahruddin, Sp.P(K)  
NIP: 197206172000122001

  
Prof. dr. Budu, PhD, Sp.M(K), M.Med.Ed  
NIP: 196612311995031009



## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Saya bertandatangan di bawah ini:

Nama : Ahmad Mustang  
NIM : C118216202  
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi  
Departemen : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis dengan judul “ Analisis Kadar Cyclooxygenase-2 (COX-2) Serum Terhadap Kesintasan Pasien Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) Stage Lanjut” adalah hasil karya saya sendiri. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain yang saya pergunakan dengan melanggar hak cipta pihak lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 26 Februari 2021

Yang menyatakan,



Ahmad Mustang

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah Subhanahu Wa Ta'ala karena rahmat dan bidadia-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, Sp.P(K),PhD,FAPSR** 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. Irawaty Djaharuddin, 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.

Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kami sampaikan kepada **Dr. dr Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P(K), Dr. dr. Muhammad Ilyas, 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. 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
7. Staf administrasi dan rekan-rekan PPDS Departemen Pulmonologi dan Kedokteran respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.
8. **dr. Joko Hendaro, M.Biomed, Ph.D** atas bimbingan dan analisis statistik pada penelitian kami.
9. Terima kasih saya sampaikan kepada Pimpinan dan Staf **Medical Research Center Laboratory** Universitas Hasanuddin atas kerjasama yang diberikan selama berlangsungnya penelitian
10. Rasa hormat dan Terima kasih kepada seluruh pasien yang penuh kesabaran dan keikhlasan telah ikut berpartisipasi dalam penelitian
11. Kedua Orang tua saya **Dg Mamudjidan Bau Intang S**, istri saya **Indrawati SH**, anak saya **Ahmad Quthbie Al-Khalifi** dan keluarga besar yang telah memberikan dukungan moral maupun material serta

teman-teman yang telah banyak membantu dalam penyelesaian tesis ini.

12. 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

Nama : Ahmad Mustang  
Program Studi : Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi  
Judul : Analisis Kadar Cyclooxygenase 2 (COX-2) Serum terhadap Kesintasan Pasien Kanker Paru Jenis Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK) Stage Lanjut

**Latar Belakang:** Kanker paru merupakan penyebab utama kematian akibat kanker di dunia termasuk di Indonesia. Penelitian menunjukkan tentang peran Cyclooxygenase-2 (COX-2) dalam proses inflamasi sebagai isoenzim yang meningkat pada kanker paru dan berperan dalam proses *tumorigenesis*. Penggunaan kadar COX-2 serum darah tepi sebagai faktor prognostik pada penderita kanker paru belum banyak digunakan sehingga perlu dilakukan penelitian terhadap penduduk Indonesia khususnya di Sulawesi Selatan.

**Metode:** Penelitian ini merupakan studi dengan desain *cohort retrospective study* dengan metode *consecutive sampling* pada pasien kanker paru jenis KPKBSK stage lanjut yang berkunjung di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Januari 2017-Desember 2017 dan survival dinilai selama 2 tahun. Semua prosedur penelitian memperoleh persetujuan penelitian dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar. Kadar COX-2 serum diperiksa dengan menggunakan metode ELISA dan kesintasan pasien KPKBSK stage lanjut 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%. Rerata subjek memiliki riwayat merokok dengan yang terbanyak adalah IB sedang 33,3%. Berdasarkan hasil patologi anatomi yang terbanyak adalah jenis adenokarsinoma 63,3% dengan stage terbanyak adalah IVA 70%. Kadar COX-2 serum lebih dari median 46,7% dan kurang dari median 53,3%. Pada penelitian ini didapatkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara kadar COX-2 serum dengan stage KPKBSK dengan nilai  $p = 0,009$  ( $p \text{ value} < 0,05$ ). Hubungan kadar COX-2 serum dengan kesintasan ditemukan tidak bermakna secara statistik dengan probabilitas survival 2 tahun 9,8%, 0,2% berturut-turut untuk kadar COX-2 kurang dari median dan lebih dari median.

**Kesimpulan:** Kadar COX-2 serum meningkat secara bermakna berdasarkan staging kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) terutama pada stage IV (metastasis). Terdapat kecenderungan penurunan kesintasan dengan kadar COX-2 serum yang tinggi pada KPKBSK stage lanjut tetapi tidak bermakna secara statistik.

**Kata Kunci:** Kanker paru, COX-2 serum, kesintasan

## ABSTRACT

Name :Ahmad Mustang

Study Program : Pulmonology and Respiratory Medicine

Title: Analysis of SerumCyclooxygenase 2 (COX-2) Level toSurvivalin  
AdvancedStage Non Small Cell Lung Cancer

**Background:**Lung cancer is the leading cause of cancer death in the world. Evidence suggest about the role of Cyclooxygenase-2 (COX-2) as inducible isoenzyme is up-regulated in lung cancer as a tumor promotion. The use of COX-2 serum peripheral blood levels as a prognostic factor in lung cancer patients has not been widely used, so it is necessary to conduct research on the Indonesian population, especially in South Sulawesi.

**Method:**This study used a cohort retrospective study design with consecutive sampling method on advanced stage NSCLC patients who visited the Department of Pulmonology and Respiration Medicine, dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar for the period January 2017-December 2017. All research procedures obtained research approval from the Health Research Ethics Commission of the Hasanuddin University Faculty of Medicine, Makassar. Serum COX-2 levels were checked using the ELISA method and the survival of patients with advanced-stage NSCLC were analyzed.

**Results:**The research subjects were 30 patients, consisting of 76.7% male and 23.3% female and most of them were over 60 years old 53.3%. The mean of subjects had a history of smoking with the highest number of moderate IB 33.3%. Based on the results of pathology, the most types of adenocarcinoma were 63.3% with the highest stage was IVA 70%. The serum COX-2 level was greater than the median of 46.7% and less than the median of 53.3%. In this study, it was found that there was a significant relationship between serum COX-2 levels and the NSCLC stage with a value of  $p = 0.009$  ( $p$  value  $<0.05$ ). The association between serum COX-2 levels and survival was found to be statistically insignificant with a 2-year survival probability of 9,8%, 0,2% for COX-2 levels less than the median and more than the median, respectively.

**Conclusion:**Serum COX-2 levels were significantly increased in non-small cell carcinoma lung cancer according to the stage and metastasis. There was no statistically significant relationship between serum COX-2 levels and survival at the advanced stage of NSCLC.

**Key Word:** Lung Cancer, Cox-2 Serum, survival

**DAFTAR TABEL**

Tabel A. Tampilan Umum Berdasarkan Skala Karnofsky dan WHO.....	15
Tabel 4.1.1 Karakteristik Dasar Subjek Penelitian.....	48
Tabel 4.1.2 Karakteristik Pasien Kanker Paru KPKBSK Stage lanjut.....	49
Tabel 4.2.1 Kadar COX-2 Serum Berdasarkan Jenis Kelamin.....	49
Tabel 4.2.2 Kadar COX-2 Serum Berdasarkan Kelompok Usia.....	50
Tabel 4.2.3 Kadar COX-2 Serum Berdasarkan Riwayat Merokok.....	50
Tabel 4.3 Kadar COX-2 Serum Berdasarkan Gambaran Patologi Anatomi...	51
Tabel 4.4 Kadar COX-2 Serum Berdasarkan Status Tampilan Umum.....	52
Tabel 4.5.1 Kadar COX-2 Serum Berdasarkan Stage.....	53
Tabel 4.5.2 Kadar COX-2 Serum Berdasarkan Metastasis.....	53
Tabel 4.6. Angka Tahan Hidup 1 Tahun dan 2 Tahun.....	54

**DAFTAR GAMBAR DAN GRAFIK**

Gambar 1. Sel Asal dan karakteristik perubahan histologi kanker paru.....	9
Gambar 2. Mekanisme imunologi kanker paru.....	12
Gambar 3. Hubungan kanker dan inflamasi.....	23
Gambar 4. Diagram Jalur Cyclooxygenase.....	24
Grafik 1. Kurva Kaplan-Meier kadar COX-2 serum terhadap survival.....	56

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>HALAMAN PENGAJUAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b> .....	ii
<b>HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TESIS</b> .....	iii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	iv
<b>ABSTRAK</b> .....	vii
<b>ABSTRACT</b> .....	viii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	ix
<b>1. PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	3
1.3. Hipotesis Penelitian .....	3
1.4. Tujuan Penelitian.....	3
1.5. Manfaat Penelitian .....	3
<b>2. TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	5
2.1 Kanker Paru.....	5
2.1.1. Definisi .....	5
2.1.2. Epidemiologi.....	6
2.1.3. Etiologi .....	7
2.1.4. Patogenesis .....	9
2.1.5. Gejala klinik.....	13

2.1.6. Diagnosis .....	14
2.1.7. Kanker dan Inflamasi.....	22
2.2 <i>Cyclooxygenase-2 (COX-2)</i> .....	23
2.2.1 COX-2 sebagai promotor tumor dan supresor imunitas .....	24
2.2.2 COX-2 sebagai regulator angiogenesis kanker paru .....	27
2.2.3 COX-2 sebagai regulator metastasis kanker paru .....	28
2.2.4 COX-2 sebagai regulator apoptosis kanker paru.....	30
2.3 Kerangka Teori .....	33
2.4 Kerangka Konsep .....	34
<b>3. METODE PENELITIAN .....</b>	<b>35</b>
3.1 Disain penelitian .....	35
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	35
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	35
3.4 Definisi Operasional .....	36
3.5 Cara Kerja .....	38
3.6 Alur Penelitian .....	43
3.7 Pengolahan Data.....	44
3.8 Analisis Data.....	44
3.9 Penyajian Data .....	45
3.10 Interpretasi Data .....	45
3.11 Pelaporan .....	45
3.12 Organisasi Penelitian.....	45
3.13. Etika Penelitian .....	46
<b>4. HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>47</b>

4.1 Karakteristik Pasien KPKBSK Stage Lanjut.....	47
4.2.1 Kadar Cox-2 Serum berdasarkan Jenis Kelamin.....	49
4.2.2 Kadar Cox-2 Serum berdasarkan usia.....	50
4.2.3 Kadar Cox-2 Serum berdasarkan riwayat merokok.....	50
4.2.4 Kadar Cox-2 Serum berdasarkan status gizi.....	51
4.4 Kadar cox-2 serum berdasarkan sitologi dan histopatologi.....	52
4.5 Kadar Cox-2 serum berdasarkan status tampilan.....	52
4.6.1 Kadar Cox-2 serum berdasarkan stage.....	53
4.6.2 Kadar Cox-2 serum berdasarkan derajat metastasis.....	54
4.7 Analisis Kesintasan.....	54
<b>5. Pembahasan.....</b>	<b>57</b>
<b>6. Kesimpulan dan saran.....</b>	<b>65</b>
<b>7. Daftar Pustaka.....</b>	<b>66</b>



# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker paru merupakan salah satu penyebab kematian utama dalam kelompok keganasan diseluruh dunia. Angka kejadian kanker paru diperkirakan 14% dari keseluruhan penderita kanker. Perkiraan insidens kasus baru kanker paru di Amerika Serikat untuk tahun 2019 adalah 228.150 jiwa (116.440 pada pria dan 111.710 pada wanita), dengan angka kematian 142.670 jiwa. Diperkirakan 142.670 orang Amerika diperkirakan meninggal karena kanker paru pada tahun 2019, terhitung sekitar 27 % dari semua kematian akibat kanker.<sup>1</sup> Data registrasi kanker Rumah Sakit Kanker Dharmais tahun 2003-2007 menunjukkan bahwa kanker trakea, bronkus dan paru merupakan keganasan terbanyak kedua pada pria (13,4%) setelah kanker nasofaring (13,63%) dan merupakan penyebab kematian akibat kanker terbanyak pada pria (28,94%).<sup>2-4</sup>

Beberapa penyakit terkait dengan inflamasi kronis, seperti osteoarthritis, penyakit Crohn, dan kanker. Hipotesis ini didukung oleh temuan bahwa lingkungan mikro tumor ditandai oleh infiltrasi dengan berbagai jenis sel imunitas yaitu sel dendritik, limfosit, dan makrofag yang bertanggung jawab untuk pelepasan berbagai macam sitokin. Diantara mediator peradangan yang terlibat adalah siklooksigenase (COXs) jelas berperan dalam kanker. COX-2 terlibat dalam inisiasi dan perkembangan tumor *in situ* dan ekspresi berlebihan COX-2 sering didapatkan pada

banyak jenis tumor termasuk KPKBSK. Beberapa teori mengemukakan bahwa pada proses karsinogenesis *Cyclooxygenase-2* (COX-2) berfungsi sebagai *tumor promotion*, berperan dalam proses *angiogenesis*, *metastasis* dan menghambat proses apoptosis.<sup>5,6</sup> Aktifitas COX-2 dapat menekan *Dendritic cells* (DCs), *Natural Killer* (NK) dan *T cells*.<sup>7</sup> Overekspresi COX-2 yang akan meningkatkan produksi prostaglandin E2 (PGE2) terlihat pada beberapa tumor dan dihubungkan dengan prognosis yang buruk seperti tumor kolorektal, payudara, pankreas dan tumor paru.<sup>8</sup>

Status tampilan pasien kanker paru merupakan indikator kemampuan pasien, dimana penyakit kanker semakin berat pasti akan mempengaruhi tampilan pasien. Hal ini juga menjadi faktor prognostik dan faktor yang menentukan pilihan terapi yang tepat pada pasien sesuai dengan status penampilannya.<sup>3</sup> Progresifitas kanker paru akan mempengaruhi status tampilan pasien kanker paru. Peran COX-2 sebagai promotor tumor amat sangat berkaitan dengan progresifitas kanker paru.<sup>9</sup> Pencarian jenis pemeriksaan yang lebih sensitif dan spesifik diupayakan untuk memperkirakan prognosis pada kanker paru. Pendekatan yang menjanjikan adalah dengan pemanfaatan penanda biologis spesifik kanker paru. Pemanfaatan kadar COX-2 serum darah tepi sebagai faktor prognostik pada penderita kanker paru belum banyak dilakukan sehingga perlu dilakukan penelitian pada populasi Indonesia khususnya di Sulawesi selatan.

## **1.2 Masalah Penelitian :**

Berdasarkan latar belakang diatas dapat ditarik rumusan masalah pada penelitian ini apakah ada hubungan *cyclooxygenase-2* (COX-2) serum dengan kesintasan pada pasien kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) *stage* lanjut.

## **1.3 Hipotesis Penelitian**

Hipotesis pada penelitian ini adalah peningkatan kadar COX-2 serum akan menurunkan kesintasan pada pasien kanker paru KPKBSK *stage* lanjut.

## **1.4 Tujuan Penelitian**

### **1.4.1 Tujuan Umum**

Mengetahui hubungan kadar *cyclooxygenase-2* (cox-2) serum terhadap kesintasan pada pasien kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) *stage* lanjut.

### **1.4.2 Tujuan Khusus**

1. Menilai kadar COX-2 serum pada pasien kanker paru KPKBSK *stage* lanjut.
2. Menilai kesintasan pada pasien kanker paru KPKBSK *stage* lanjut.
3. Menganalisis hubungan antara kadar COX-2 serum dengan kesintasan pada pasien kanker paru KPKBSK *stage* lanjut.

## **1.5 Manfaat Penelitian**

### **1.5.1 Bagi Peneliti**

1. Sebagai sarana untuk melatih pola pikir dan membuat penelitian berdasarkan metode penelitian yang baik dan benar.

2. Sebagai sarana menerapkan dan memanfaatkan ilmu yang didapat selama pendidikan.

**1. Bagi Pasien**

Dapat dijadikan sebagai alternatif prognostik tumor marker pada kanker paru jenis KPKBSK stage lanjut.

**1. Bagi Institusi**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai kadar COX-2 serum dan hubungannya dengan kesintasan pada pasien kanker paru jenis KPKBSK stage lanjut.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Kanker Paru**

##### **2.1.1. 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 suppresor dalam proses tumbuh dan kembangnya sebuah sel. Perubahan atau mutasi gen yang menyebabkan terjadinya hiperekspresi onkogen dan/atau kurang/hilangnya fungsi gen tumor suppresor menyebabkan sel tumbuh dan berkembang tak terkendali. Perubahan ini berjalan dalam beberapa tahap atau yang dikenal dengan proses *multistep carcinogenesis*. Secara klinis karsinoma paru dibagi menjadi kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK) dan kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK).<sup>3</sup>

Kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil adalah tipe yang paling umum dari kanker paru, mencakup 75-80% dari semua kasus<sup>10</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>3</sup>

### 2.1.2 Epidemiologi

Data statistik di Indonesia berdasarkan Globocan 2018 , untuk prevalensi dan mortalitas kanker paru meningkat dari tahun ke tahun. 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>11</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>12</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>13</sup>

Tingkat kelangsungan hidup lima tahun (*five-year survival rate*) kanker paru 17,8% lebih rendah dari jenis kanker lainnya, seperti usus (65,4%), payudara (90,5%) dan prostat (99,6%). Tingkat kelangsungan hidup lima tahun untuk kanker paru adalah 54% untuk kasus-kasus yang terdeteksi ketika penyakit ini masih terlokalisasi (dalam paru). Namun, hanya 15% dari kasus kanker paru didiagnosis pada tahap awal. Untuk kanker yang telah lanjut (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>14</sup>

### 2.1.3 Etiologi

#### 1. 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 mengaktifasi sistem signaling intraseluler yang terlibat dalam pembelahan sel dan proliferasi sel.<sup>15</sup>

Angka insidens dan angka mortalitas kanker paru berbeda menurut ras dan kelompok etnis. Contohnya, pria Amerika memiliki angka kanker paru yang lebih tinggi dibanding pria kulit putih Kaukaosoid non-Hispanis. 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-siklus replikasi sel berulang, dan makin tua seseorang maka peluang kerusakan DNA makin besar.<sup>15</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>15</sup>

## **2. Faktor Gaya Hidup**

Merokok merupakan faktor risiko utama pada 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. Kebiasaan pola makan masa kini, mengandung banyak lemak dan sodium. Hal ini berperan terhadap kesehatan yang buruk secara umum dan diperkirakan menjadi penyebab sepertiga kematian akibat kanker di negara Barat. Beberapa karsinogen spesifik yang terkait dengan pola makan ini mencakup *heterocyclic amines* (HCA).<sup>15</sup>

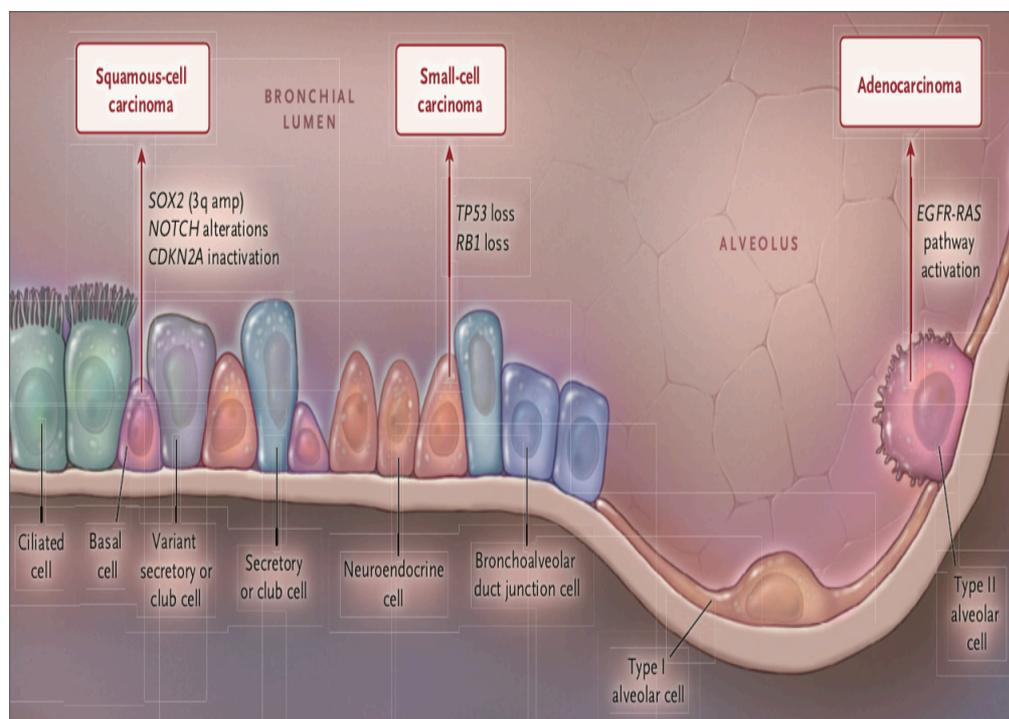
## **3. Faktor Lingkungan**

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>15</sup>

#### 2.1.4 Patogenesis

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 prolifersi sel, apoptosis, angiogenesis, serta invasi tumor. Mutasi serta berkembangnya EGFR sering dijumpai pada kanker paru jenis bukan sel kecil jenis adenocarcinoma (Gambar 1).<sup>16,17</sup>



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

Dikutip dari (17)

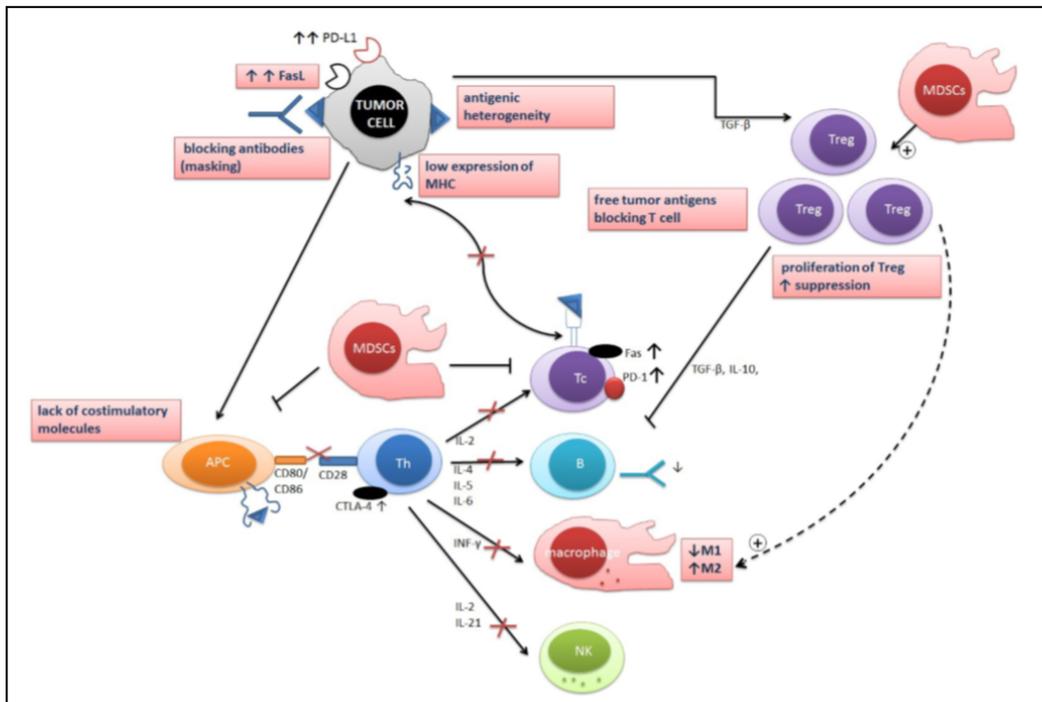
Kerusakan kromosom menyebabkan kehilangan sifat keberagaman heterozigot, menyebabkan inaktivasi gen supresor tumor. Kerusakan kromosom 3p, 5q, 13q dan 17p paling sering menyebabkan karsinoma paru bukan sel kecil. Gen p53 tumor supresor berada di kromosom 17p yang didapatkan 60-75% dari kasus. Gen gen lainnya yang sering bermutasi dan berkembang ialah c-Met, NKX2-1, LKB1, PIK3CA dan BRAF. Sejumlah gen polimorfik berkaitan dengan kanker paru, termasuk gen polimorfik yang mengkode interleukin-1 (IL-1), sitokrom P450, *caspase-8* sebagai pencetus apoptosis serta XRCC1 sebagai molekul DNA repair. Individu yang terdapat gen polimorfik seperti ini lebih sering terkena kanker paru apabila terpapar zat karsinogenik.<sup>16</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, 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>9</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>18</sup> 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>19</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>20</sup>

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



Gambar 2. Mekanisme Immunologi pada Kanker Paru

Dikutip dari (9)

Pasien usia lanjut memiliki penurunan sistem imunitas tubuh salah satunya adalah 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>22</sup>

Sel kanker melepaskan banyak sitokin yang mampu memperlihatkan efek penekan imun dalam lingkungan mikro kanker, salah satu yang paling dikenali yaitu COX-2. Telah dilaporkan pada pasien kanker paru konsentrasi COX-2 meningkat pada jaringan kanker serta serum penderita kanker paru.<sup>23</sup> Peningkatan ekspresi COX-2 ditandai dengan peningkatan

PGE2 yang mengakibatkan perubahan keseimbangan IL10 dengan IL12.<sup>24,25</sup>

### **2.1.5 Gejala Klinik**

Sekitar 65%-75% pasien kanker paru mengalami batuk, sekitar 6%-35% pasien mengalami hemoptisis, dengan 3% pasien mengalami hemoptisis yang fatal. Sesak nafas terjadi pada sekitar 65% pasien, penyebab sesak napas pada kanker paru termasuk efusi pleura, pneumonia, dan komplikasi dari kemoterapi atau terapi radiasi, seperti pneumonitis. Nyeri dinding dada terjadi pada sekitar 50%. Nyeri dada dapat terjadi karena penyebaran langsung dari tumor ke permukaan pleura. Secara umum pasien kanker paru kehilangan berat badan, nyeri tulang, sakit kepala, kelelahan dan anoreksia. Bila kanker tumbuh di sekitar saluran napas, keadaan ini dapat menghambat aliran udara, menyebabkan sesak napas. Hambatan ini dapat menyebabkan adanya akumulasi sekret di belakang sumbatan, dan menyebabkan terjadinya pneumonia.<sup>26</sup>

Gejala pada kanker paru (turunnya berat badan, demam, hilangnya nafsu makan, kelelahan) tidak spesifik. 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>26</sup>

### **2.1.6 Diagnosis**

Diagnosis ditegakkan berdasarkan:

#### **a. Anamnesis**

Gambaran klinik penyakit kanker paru tidak banyak berbeda dari penyakit paru lainnya, terdiri dari keluhan subyektif dan gejala obyektif. Dari anamnesis akan didapat keluhan utama dan perjalanan penyakit, serta faktor–faktor lain yang sering sangat membantu tegaknya diagnosis. Keluhan utama dapat berupa:<sup>3</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.

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

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>3</sup>

Tabel A. Tampilan Umum Berdasarkan Skala Karnofsky dan WHO

Skala	WHO	Pengertian
90-100	0	Dapat beraktivitas normal, tanpa keluhan yang menetap.
70-80	1	Dapat beraktivitas normal tetapi ada keluhan berhubungan dengan sakitnya.
50-70	2	Membutuhkan 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 (27)

#### 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>3</sup> *Neuron Specific Enolase* merupakan isoensim glikolitik neurospesifik dari enolase. Terdiri dari dua rantai polipeptida yang sangat mirip, dan masing-masing memiliki berat molekul 39 kD, diproduksi di bagian sentral dan perifer dari neuron juga dari tumor malignant yang berasal dari *neuroectodermal*. Namun NSE juga dapat ditemukan pada eritrosit, sel plasma dan trombosit, NSE dapat keluar

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

*Carcinoembryonic antigen* merupakan molekul glikoprotein dengan berat 180 kD, yang diproduksi selama perkembangan embrio dan fetus. Tumor marker ini merupakan salah satu tumor marker yang ditemukan dan memiliki sensitivitas yang tinggi untuk adenokarsinoma tahap lanjut (terutama pada keganasan kolon, namun ditemukan pada keganasan di payudara dan paru). Sensitivitas CEA tinggi pada adenokarsinoma dan karsinoma sel kecil paru.<sup>28</sup>

*Squamous Cell Carcinoma Antigen* merupakan protein dengan berat molekul 48 kD, yang homolog kuat dengan *serpin family* dari penghambat protease. Pengukuran SCC dalam serum digunakan pada pasien *squamous cell carcinoma* pada serviks, esofagus, kepala dan leher juga paru. Salah satu tujuan pemeriksaan SCC pada kanker paru yaitu untuk membantu menentukan diagnosis histologinya.<sup>28</sup>

*Cancer Antigen-125 (CA-125)* merupakan molekul dengan berat 200 kD. Tumor marker ini adalah antigen diferensiasi yang muncul pada jaringan fetus dari *coelomic epithelial derivatives* pemeriksaan CA-125 terutama pada kanker ovarium namun kadang ditemukan juga pada kanker payudara dan kanker paru. CYFRA 21-1 (*Cytokeratin 19 Fragments*) merupakan tumor marker yang baru. Pada penelitian histopatologi, dikemukakan bahwa CYFRA 21-1 amat banyak ditemukan pada kanker paru. CYFRA 21-1 merupakan tumor marker yang paling sensitif untuk kanker paru yaitu pada NSCLC juga pada tumor skuamous.<sup>28</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>3</sup>

1. Foto toraks : Pada pemeriksaan foto toraks PA/lateral akan dapat dilihat bila masa tumor dengan ukuran tumor lebih dari 1 cm. Tanda yang mendukung keganasan adalah tepi yang ireguler, disertai indentasi pleura, tumor satelit, dll. Pada foto toraks, tumor juga dapat ditemukan telah menginvasi dinding dada, juga bisa ada efusi pleura, efusi perikard dan metastasis intrapulmoner. Sedangkan keterlibatan KGB untuk menentukan N agak sulit ditentukan dengan foto toraks saja. Kewaspadaan dokter terhadap kemungkinan kanker paru pada seorang penderita penyakit paru dengan gambaran yang tidak khas untuk keganasan penting diingatkan. Seorang penderita yang tergolong dalam golongan resiko tinggi dengan diagnosis penyakit paru, harus disertai *follow up* yang teliti. Bila foto toraks menunjukkan gambaran efusi pleura yang luas harus diikuti dengan pengosongan isi pleura dengan punksi berulang atau pemasangan WSD dan ulangan foto toraks agar bila ada tumor primer dapat terlihat. Keganasan harus dipikirkan bila cairan bersifat produktif, dan/atau cairan serohemoragik.<sup>26</sup>

2. CT-Scan toraks dengan kontras : Teknik pencitraan ini dapat menentukan kelainan di paru secara lebih baik daripada foto toraks. CT-scan dapat mendeteksi tumor dengan ukuran lebih kecil dari 1 cm secara lebih tepat. Demikian juga tanda-tanda proses keganasan juga tergambar secara lebih baik, bahkan bila terdapat penekanan terhadap bronkus, tumor intra bronkial, atelektasis, efusi pleura yang tidak masif dan telah terjadi invasi ke mediastinum dan dinding dada meski tanpa gejala. Lebih jauh lagi dengan CT-scan, keterlibatan KGB yang sangat berperan untuk menentukan stage juga lebih baik karena pembesaran KGB (N1 s/d N3) dapat dideteksi. Demikian juga ketelitiannya mendeteksi kemungkinan metastasis intrapulmoner.<sup>26</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 dan *Positron emission tomography (PET)-Scan*.<sup>26</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>3</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>3</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, mencakup karsinoma epidermoid/ karsinoma sel skuamous, adenokarsinoma tumor dan karsinoma sel besar. Pada karsinoma epidemoid/karsinoma sel skuamous sering kali terlokalisasi di tengah atau cabang bronkus segmental. Pada lokasi perifer, kavitas dapat terbentuk di jaringan paru, berhubungan erat dengan rokok, berkembang lambat, kurang invasif, metastasis sering kali terb atas di rongga toraks, termasuk nodus limfe regional, pleura, dan dinding dada, biasanya berhubungan dengan gejala dan obstruksi dan pneumonia, pasien mengeluh nyeri dada, batuk, dispnea, dan hemoptisis. Adenokarsinoma tumor biasanya terletak di daerah perifer, berkembang lambat, penyebaran secara hematogen, frekuensi tinggi metastasis ke otak, letak lain termasuk adrenal, hati, tulang dan ginjal. Tipe 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>29</sup>

Tumor Primer (T)

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

Tis : Karsinoma in situ

T0 : Tak ada tumor primer

T1 : Tumor  $\leq 3$  cm pada dimensi terbesar, dikelilingi oleh paru atau *pleura visceralis* dan tak ada bukti-bukti adanya invasi proksimal dari bronkus dalam lobus pada bronkoskopi; T1mi : Adenocarcinoma invasi minimal ; T1a : Tumor  $\leq 1$  cm ; T1b : Tumor  $> 1$  cm tapi  $\leq 2$  cm ; T1c : Tumor  $> 2$  tapi  $\leq 3$

T2 : Tumor  $> 3$  cm tapi  $\leq 5$  cm, atau tumor primer pada ukuran apa pun dengan tambahan adanya atelektatis atau pneumonitis obstruktif dan membesar kearah hilus. Pada bronkoskopi, ujung proksimal tumor yang tampak,  $\geq 2$  cm distal dari karina. Setiap atelektasis atau pneumonia obstruktif yang menyertai, harus melibatkan kurang dari sebelah paru dan tidak ada efusi pleura; T2a : Tumor  $> 3$  cm tapi  $\leq 4$  cm ; T2b : Tumor  $> 4$  cm tapi  $\leq 5$  cm

T3 : Tumor > 5 cm tapi  $\leq$  7 cm atau dengan ukuran berapa pun, langsung membesar dan menyebar ke struktur di sekitarnya seperti dinding dada (termasuk tumor sulkus superior), pleura parietal, pericardium, saraf prenikus, nodul pada lobus yang sama dengan tumor primer.

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

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

N = Nodus Limfe

N0 : Tidak ada metastasis simpul getah bening regional

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

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

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

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

M = Metastasis

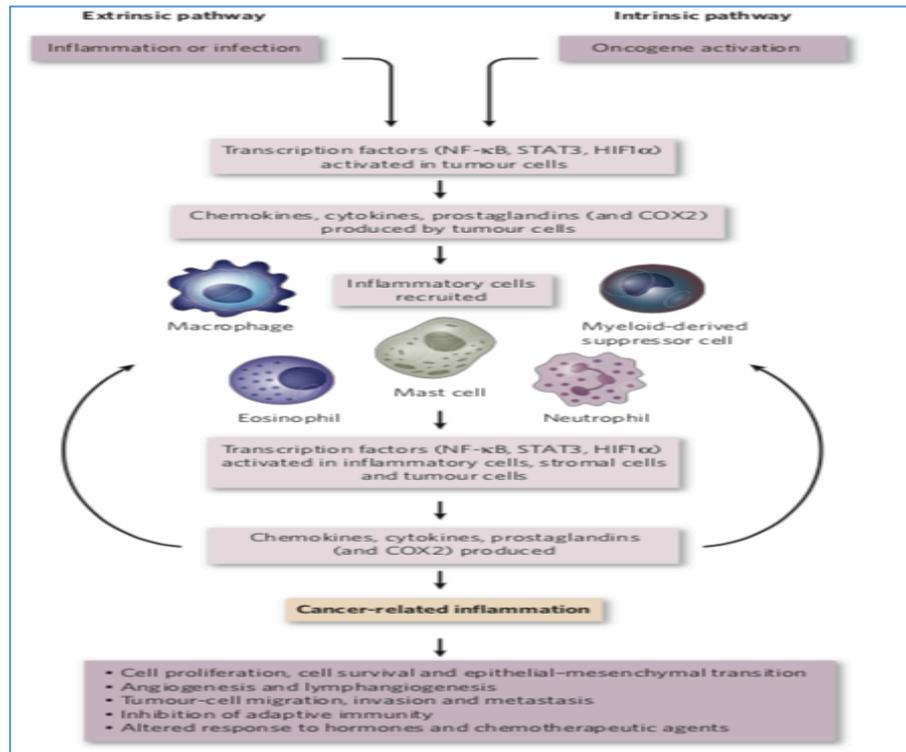
M0 : Tak ada bukti adanya metastasis jauh

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

Mx : Syarat minimal untuk menentukan adanya metastasis jauh tak bisa dipenuhi.

### **2.1.7 Kanker dan Inflamasi**

Kanker dan inflamasi dihubungkan dalam dua mekanisme yaitu mekanisme intrinsik dan ekstrinsik (Gambar 3). Mekanisme intrinsik diaktivasi oleh genetik yang menyebabkan neoplasia. Mekanisme genetik termasuk aktivasi berbagai jenis onkogen akibat mutasi, amplifikasi kromosom dan inaktivasi gen penekan tumor. Sel yang terbentuk akan memproduksi mediator inflamasi dan akan membentuk lingkungan mikro tumor dengan inflamasi. Mekanisme ekstrinsik merupakan kondisi inflamasi atau infeksi yang meningkatkan risiko pertumbuhan kanker pada lokasi inflamasi tersebut seperti pada kolon, paru dan pankreas. Kedua mekanisme tersebut nantinya akan mengaktivasi faktor transkripsi seperti NF-Kb, STAT3 dan HIF1a pada sel tumor. Faktor transkripsi tersebut akan menyebabkan produksi mediator inflamasi termasuk sitokin dan kemokin termasuk COX-2 yang nantinya akan menghasilkan prostaglandin.<sup>31</sup>



Gambar 3. Hubungan Kanker dan Inflamasi

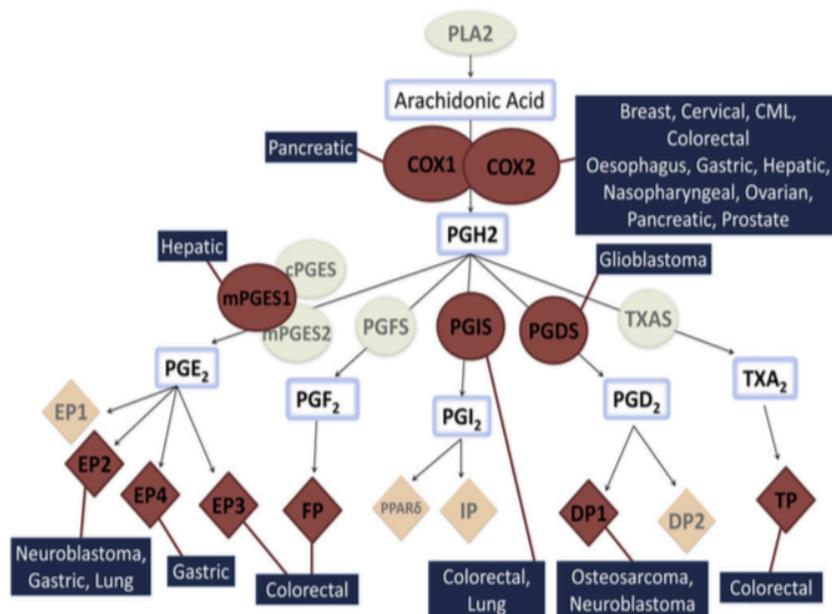
Dikutip dari (31)

## 2.2 Cyclooxygenase-2 (COX-2)

*Cyclooxygenase-2 (COX-2)* merupakan enzim yang berperan dalam pembentukan prostaglandin dasar dari proses seluler dan fisiologik termasuk proliferasi, differensiasi, migrasi, kelangsungan hidup sel, angiogenesis, dan pengendalian imunitas (gambar 3). *Cyclooxygenase-2 (COX-2)* merupakan salah satu enzim cyclooxygenase yang telah diidentifikasi selain COX-1 dan COX-3. *Cyclooxygenase-3 (COX-3)* merupakan varian dari COX-1 yang banyak ditemukan pada jaringan otak. Setiap isoform dikode oleh gen khusus dan terekspresi dalam jaringan spesifik dengan perkembangan yang sudah mengikuti pola tertentu. *Cyclooxygenase-2 (COX-2)* merupakan isoform yang berperan dalam

proses inflamasi dan karsinogenesis. Sehingga COX-2 merupakan isoform paling sering diperiksa dan digunakan dalam penelitian dalam kaitannya dengan inflamasi dan karsinogenesis.<sup>7,30,33</sup>

Peningkatan ekspresi COX-2 dalam proses tumorigenesis dapat melalui beberapa jalur yaitu *hypoxia inducible factor* (HIF), *Nuclear Factor* (NF- $\kappa$ B) pada proses inflamasi dan berperan dalam translokasi inti sel, *Epidermal Growth Factor Reseptor* (EGFR) meningkatkan proses karsinogenesis dan stress oksidatif melalui peran *Extracellular Signal-Regulated Kinase* (ERK) yang dapat menginduksi terjadinya mutasi sel.<sup>5</sup>



Gambar 4. Diagram jalur COX

Dikutip dari (33)

### 2.2.1 Cyclooxygenase-2 Sebagai Promotor Tumor dan Supresor Imunitas Terhadap Tumor

*Cyclooxygenase-2* (COX-2) memiliki potensi yang berfungsi sebagai promotor tumor (melalui efeknya dalam migrasi, invasi, angiogenesis, dan

sistem imun). Dari beberapa data penelitian mendukung bahwa COX-2 berperan dalam progresifitas kanker dengan meningkatkan proliferasi sel yang bermutasi, mempengaruhi proses kematian sel, efek terhadap terapi antikanker dan pada proses metastasis. Overekspresi COX-2 menyebabkan peningkatan produksi PGE2 yang diketahui berperan dalam proliferasi dan kematian sel, invasi sel tumor pada kolon, payudara dan paru. PGE2 akan berikatan dengan reseptor EP (EP1, EP2, EP3, EP4) yang terdapat pada permukaan sel.<sup>5,32</sup>

Studi dari Huang et al. menunjukkan bahwa overekspresi COX-2 pada kanker paru ditandai dengan peningkatan PGE2 yang mengakibatkan perubahan keseimbangan IL10 dengan IL12. IL-10 dan IL-12 merupakan regulator imunitas yang diperantarai oleh sel. Produksi IL-10 yang berlebihan pada sel tumor menyebabkan penekanan imunitas, angiogenesis dan pertanda prognosis buruk pada NSCLC. IL-12 merupakan imunitas anti tumor dan memproduksi sitokin tipe 1, IL-10 menghambat produksi sitokin tipe 1 dan imunitas anti tumor. Pada tumor paru terjadi peningkatan 10 sampai 100 kali produksi IL-10.<sup>32</sup>

Peningkatan produksi PGE2 pada sel tumor paru tergantung pada ekspresi COX-2 sel tumor. PGE2 diproduksi oleh sel NSCLC A549 dan meningkat sampai 50 kali sebagai respon terhadap IL-1B. Sebaliknya IL-1B yang di induksi oleh produksi PGE2 pada sel A549 diyakini sebagai suatu oligonukleotida antisense yang menghambat aktifitas COX-2. Pada pemeriksaan serum darah supernatant didapatkan COX-2 sel A549 menghambat produksi IL-12 oleh makrofag. Dari hasil penelitian tersebut

disimpulkan bahwa tumor paru yang dipengaruhi PGE2 berperan dalam promotor limfosit dan makrofag menghasilkan IL-10 dan secara bersamaan menghambat makrofag memproduksi IL-12.<sup>32</sup>

Secara *in vivo* Solina et al. melakukan penelitian untuk evaluasi peran COX-2 pada tumor paru dengan menghambat COX-2 secara genetik atau farmakologis pada kanker paru seekor murine. Penghambatan COX-2 secara signifikan mengurangi pertumbuhan tumor secara *in vivo* pada murine tersebut. Penghambatan COX-2 berhubungan dengan penurunan IL-10 secara signifikan dan pemulihan produksi IL-12 oleh APC. Disimpulkan bahwa penghambatan COX-2 merupakan respon anti tumor dengan menurunkan produksi sitokin immunosupresive poten IL-10.<sup>32</sup>

Pada sel normal terdapat regulasi ekspresi COX-2 melalui mekanisme umpan balik negatif. Peningkatan IL-10 menghambat ekspresi COX-2 dan membatasi produksi PGE2 pada sel normal. Dari penelitian Hauz-Vourch et al menunjukkan bahwa IL-10 tidak bisa menekan ekspresi COX-2 dan produksi PGE2 pada sel NSCLC. Hal ini disebabkan oleh kerusakan permukaan IL-10Ra, ikatan subunit IL-10 pada sel tersebut. Sebaliknya pada sel epitel paru normal mempunyai permukaan sel IL-10Ra, hal ini mendukung bahwa respon IL-10 diatur melalui ekspresi IL-10Ra pada permukaan sel selama transformasi sel.<sup>32</sup>

Respon imunitas anti-tumor memerlukan koordinasi aktifitas limfosit dan APC. Sel dendritik (DC) merupakan APC yang berperan dalam respon sel T. Sel Tumor dapat mempengaruhi pematangan dan fungsi DC. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa COX-2 berperan dalam

penghambatan diferensiasi DC. PGE2 dapat menghambat fungsi dan diferensiasi DC melalui reseptor EP2. Dari penelitian Sharma et al. yang menyuntikkan DC ke paru murine menunjukkan hubungan efek immunosupresive dengan pertumbuhan sel tumor. Penekanan ekspresi COX-2 pada kanker paru seekor murine menunjukkan perbaikan fungsi DC dan respon anti-tumor. Dari analisis supernatan tumor didapatkan bahwa fungsi DC menurun dalam memproses dan mempresentasikan antigen, penurunan sekresi IL-12. DC yang terdapat pada supernatan tumor menunjukkan penurunan ekspresi permukaan sel CD11c, DEC205, MHC class I, MHC class II, CD80, CD86, dan terjadi penurunan transport protein TAP1 dan TAP2. Sebagai kesimpulan bahwa penghambatan ekspresi COX-2 dapat menghambat penekanan aktifitas DC pada sel tumor.<sup>32</sup>

### **2.2.2 Cyclooxygenase-2 Sebagai Regulator Pada Angiogenesis**

#### **Kanker Paru.**

Secara in vivo menunjukkan bahwa sel tumor membutuhkan suplai pembuluh darah untuk pertumbuhannya, invasi dan metastasis. Beberapa faktor pertumbuhan dan sitokin yang terlibat pada proses angiogenesis kanker paru termasuk *vascular endothelial growth factor (VEGF)*, *TGF $\alpha$* , *TGF $\beta$*  dan *fibroblast growth factor (FGF)* dan kemokin seperti *CXCL-8 (IL-8)*. Secara in vitro dan in vivo COX-2 menunjukkan peran dalam proses angiogenesis. Masferrer et al. menemukan bahwa *FGF-2* memicu angiogenesis tergantung pada ekspresi COX-2. Disamping itu pemberian celecoxib (COX-2 inhibitor) secara signifikan menurunkan pertumbuhan tumor pada kanker paru seekor murine Lewis. Dari penemuan ini

mendukung bahwa COX-2 melalui PG berperan pada pertumbuhan tumor dengan memicu neovaskularisasi. Sebagai kesimpulan bahwa penekanan COX-2 berperan dalam respon anti tumor dengan menurunkan aktifitas angiogenesis sel kanker. Sebagai tambahan COX-2 berperan dalam produksi PG yang mempunyai efek parakrin dan memicu pertumbuhan sel tumor. Morregi et al menemukan bahwa COX-2 berhubungan dengan VEGF pada NSCLC, dan evaluasi isoenzim COX menunjukkan peningkatan ekspresi COX-2 (immunostaining) pada sel endotel pembuluh darah di daerah dekat dengan tumor dan di tumor tersebut.<sup>7,33</sup>

Pold et al melakukan penelitian secara in vivo dan in vitro yang menunjukkan hubungan kemokine CXCL5 dan CXCL-8 pada proses angiogenesis NSCLC. CXCL-5 dan CXCL-8 meningkat secara signifikan pada sel tumor NSCLC dengan overekspresi COX-2. CXCL-5 dan CXCL-8 akan menurun pada penekanan COX-2. Terapi anti CXCL-5 atau anti CXCL-8 secara signifikan mengurangi pertumbuhan sel tumor. Penekanan NF-kB menekan ekspresi CXCL-5 dan CXCL-8. Hal ini menegaskan bahwa peran kemokine CXCL-5 dan CXCL-8 dalam proses angiogenesis NSCLC melalui COX-2 dan aktivasi NF-kB.<sup>33,34</sup>

### **2.2.3 Cyclooxygenase-2 Sebagai Regulator Metastasis kanker paru**

Metastasis sel tumor termasuk pergerakan sel melewati matriks ekstraseluler dan menyebar ke organ yang jauh merupakan proses yang kompleks. Dohadwala et al. melakukan penelitian untuk menilai pengaruh ekspresi COX-2 pada proses metastasis tumor paru dengan membandingkan sel COX-2-S dan COX-2-AS. COX-2-S menunjukkan

secara lebih signifikan protein COX-2 menghasilkan 10 kali lebih banyak PGE2 dan menunjukkan peningkatan kemampuan metastasis dibandingkan sel induknya. CD44 merupakan reseptor permukaan sel yang berperan dalam proses metastasis. CD44 overekspresi pada sel COX-2-S, dan penghambat spesifik CD44 secara signifikan menurunkan metastasis sel tumor. Dari hasil penelitian ini disimpulkan bahwa terdapat peran CD44 dalam metastasis NSCLC.<sup>7,29,35</sup>

Sejumlah penelitian membuktikan peran COX-2 pada metastasis NSCLC. PGE2 diproduksi berlebihan oleh sel tumor yang mengekspresikan COX-2 dan mempengaruhi sel target melalui interaksi dengan reseptor EP yang memiliki 4 subtipe. CD44 diketahui memicu MMP dan bisa menjadi promotor aktifitas MMP, metastasis tumor dan angiogenesis. Penelitian Dohadwala et al. membuktikan bahwa pemberian PGE2 eksogen meningkatkan ekspresi CD44, reseptor EP4 dan MMP-2 dan potensial untuk meningkatkan metastasis. Penelitian tersebut menunjukkan peran autokrin dan parakrin PGE2 dalam regulasi CD44 dan MMP-2 dalam proses metastasis NSCLC pada manusia.<sup>29,35</sup>

Penelitian Kozaki et al. pada tumor paru yang metastasis secara in vivo dan in vitro ditemukan bahwa kadar ekspresi COX-2 berhubungan dengan invasi metastasis sel tumor. Penghambat COX-2 dapat menurunkan metastasis tumor paru secara in vivo. Ekspresi COX-2 dan laminin-5 diekspresikan pada stadium awal tumor paru jenis adenocarcinoma. Laminin-5 merupakan suatu protein matriks ekstraseluler yang terlibat dalam migrasi dan invasi sel diekspresikan pada beberapa

jenis tumor. Suatu penelitian yang menganalisis secara imunohistokimia 102 adenokarsinoma paru dengan ukuran tumor  $\leq 2$  cm menunjukkan peningkatan ekspresi COX-2 95% dan laminin-5 80%. *EGFR* (*epidermal growth factor receptor*) akan memicu COX-2 dan laminin-5. Pernyataan bahwa sinyal *EGFR* merupakan regulator COX-2 dan laminin-5 didukung oleh fakta adenokarsinoma paru dengan overekspresi *EGFR* dan *erB-2* menunjukkan kadar COX2 dan *laminin-5* yang lebih tinggi dibandingkan yang tidak menunjukkan overekspresi *EGFR* dan *erB-2*.<sup>35</sup>

Mekanisme lain metastasis dan invasi sel kanker paru adalah lymphangiogenesis atau pembentukan pembuluh limfa baru. Penelitian Su et al. menunjukkan bahwa sel adenokarsinoma paru pada manusia yang menunjukkan overekspresi COX-2 memiliki peningkatan ekspresi vegf-c yang signifikan dan dihubungkan dengan lymphangiogenesis. Induksi vegf-c menunjukkan aktivasi Her2/neu melalui jalur tirosin kinase dan reseptor EP1. Evaluasi secara imunohistokimia 59 sampel jaringan adenokarsinoma paru menunjukkan hubungan overekspresi COX-2, vegf-c dan peningkatan pembuluh limfa.<sup>35</sup>

#### **2.2.4 Cyclooxygenase-2 Sebagai Regulator Apoptosis Kanker Paru**

Gangguan regulasi apoptosis akibat dari karsinogenesis dan beberapa jenis antikanker memberikan efek induksi proses apoptosis. Anti tumor dengan mekanisme penghambatan COX-2 diyakini dapat menginduksi apoptosis dan telah banyak diteliti untuk mendukung hipotesis tersebut. Penelitian Tsujii dan Dubois menunjukkan bahwa ekspresi COX-2 meningkatkan ekspresi *Bcl-2* dan resisten terhadap mekanisme

apoptosis. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penghambat COX-2 yang selektif memperlihatkan efek induksi apoptosis pada beberapa jenis tumor termasuk kanker paru.<sup>8,31,36</sup>

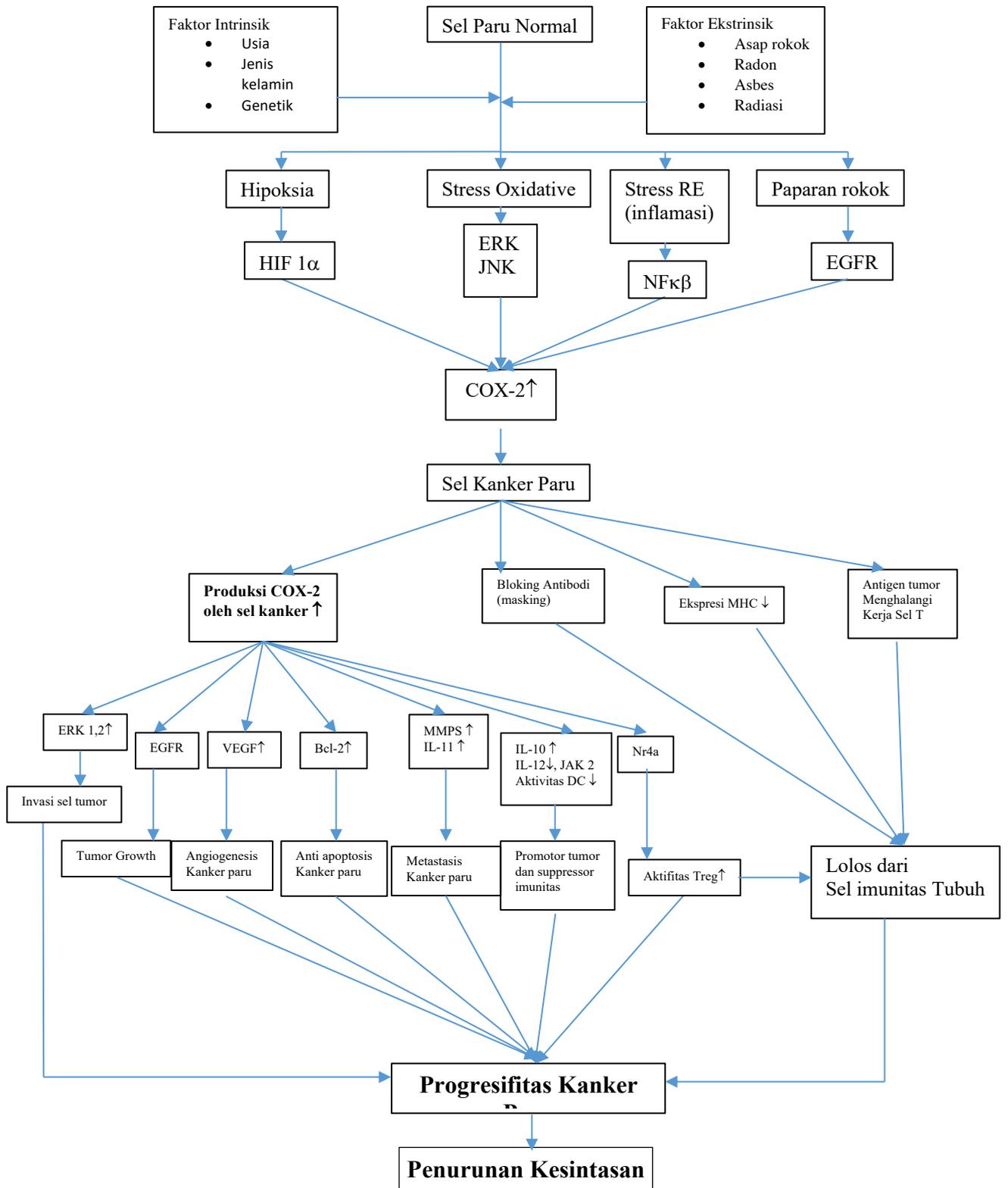
Krysan et al. membuktikan peran survivin yang merupakan protein anti-apoptosis pada sel NSCLC yang menunjukkan overekspresi COX-2. Sel NSCLC yang mengekspresikan COX-2 menunjukkan peningkatan resistensi terhadap terapi radiasi dan kemoterapi. Kadar survivin berhubungan dengan overekspresi COX-2. Penelitian dari 15 pasien dengan NSCLC yang dilakukan pemeriksaan ELISA dan immunohistokimia menunjukkan hubungan yang kuat antara COX-2 dengan survivin.<sup>31</sup>

Penggunaan NSAID dalam regulasi apoptosis dikombinasikan dengan kemoterapi dan radioterapi. Dari beberapa penelitian didapatkan bahwa sel tumor dengan overekspresi COX-2 resisten terhadap apoptosis dan penghambatan terhadap COX-2 dapat meningkatkan apoptosis pada sel tersebut. Hida et al. menemukan bahwa penghambat COX-2 nimesulid dapat memicu apoptosis pada NSCLC. Evaluasi nimesulid secara invitro sebagai terapi tambahan kemoterapi menunjukkan bahwa nilai IC50 dari sejumlah anti kanker termasuk cisplatin dan etoposide secara signifikan menurun. Kombinasi penghambat COX-2 dengan kemoterapi dapat membatasi efek kemoterapi seperti taxol yang menginduksi ekspresi COX-2 pada sel tumor. Taxol dapat menstimulasi transkripsi COX-2 melalui jalur *ERK* dan *p38 MAP kinase*. Sel tumor yang menghindari apoptosis di induksi oleh kemoterapi seperti taxol dapat menjadi promotor angiogenesis,

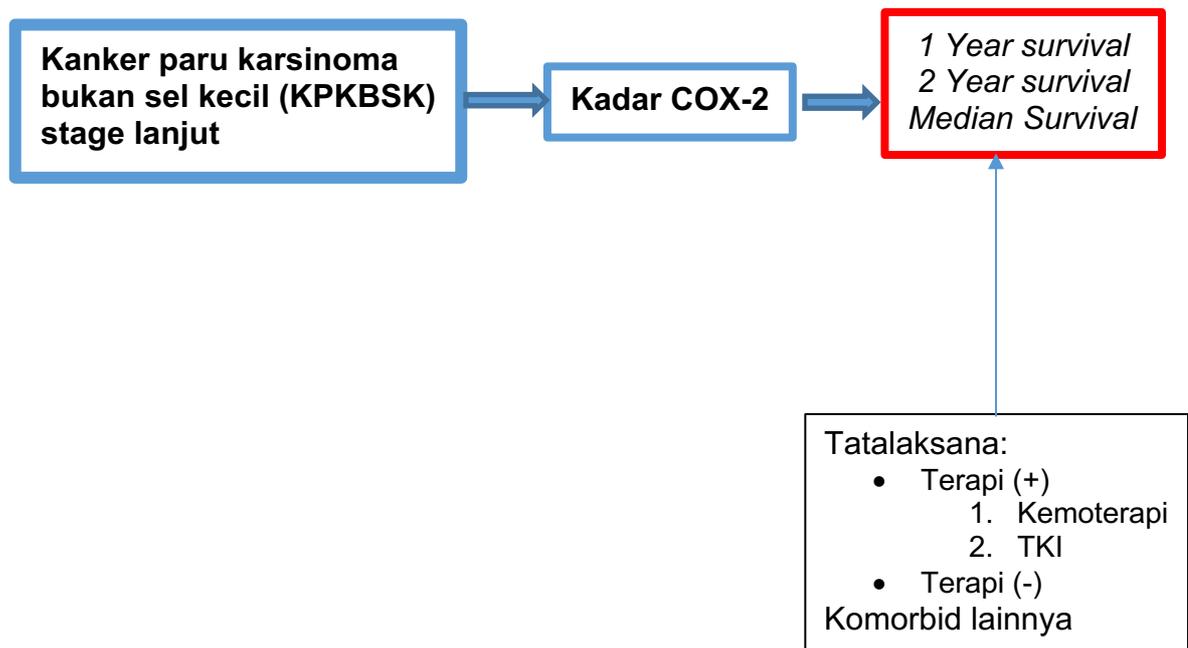
metastasis, resisten terhadap apoptosis dan gangguan sistem imun sebagai efek dari peningkatan ekspresi COX-2.<sup>36</sup>

Efek apoptosis terapi radiasi untuk sel kanker secara signifikan ditingkatkan oleh penghambat COX-2. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa efek penghambat COX-2 dihubungkan dengan peningkatan imunitas dan hambatan neovascularisasi. Penghambat COX-2 dapat memicu apoptosis dan menghambat pertumbuhan tumor. Penghambat COX-2 yang berperan dalam memicu apoptosis mempengaruhi perubahan dalam progresi siklus sel. Siklus sel pada mamalia diatur oleh *cyclin-dependent kinase (CDKs)* dan penghambat CDK (*CDKIs*). *Cyclin* aktivase kinase berikatan dengan CDK memicu progresi siklus sel. CDKI termasuk famili protein penghambat kinase yang berikatan dengan kompleks CDK-cyclin menghambat progresi siklus sel. Hung et al. menemukan bahwa terdapat peningkatan *p27(KIP1)* yang merupakan sel normal epitel paru sebagai respon terhadap penghambatan COX-2. Terdapat penurunan kadar *p27(KIP1)* sekitar 70% pada tumor NSCLC. Penghambat COX-2 menghambat degradasi *p27(KIP1)* pada tumor NSCLC. Sebagai tambahan efek NSAID dapat memicu apoptosis melalui jalur yang tidak melibatkan COX-2. Hal ini didukung bahwa NSAID dapat memicu apoptosis pada sel kanker yang tidak mengekspresikan COX-2. Efek NSAID yang tidak melibatkan COX-2 melalui *PPAR- $\delta$* , *PPAR- $\gamma$* , *NF $\kappa$ B*, *AP-1*, *cytochrome-c* dan *asam arakidonhat*.<sup>31,36</sup>

### 2.3 Kerangka Teori



## 2.4 Kerangka Konsep



Keterangan:

Biru : Variabel Bebas

Hitam : Variabel Perancu

Merah : Variabel Terikat