

TESIS

**HUBUNGAN RASIO LIMFOSIT TERHADAP MONOSIT DENGAN
PROGNOSIS PASIEN KANKER PARU BUKAN SEL KECIL STADIUM
IVA**

*RELATIONSHIP BETWEEN THE LYMPHOCYTES TO MONOCYTES
RATIO WITH THE PROGNOSIS OF STAGE IVA NON-SMALL CELL
LUNG CANCER PATIENTS*

**MUHAMMAD ARIF
C185172002**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

**HUBUNGAN RASIO LIMFOSIT TERHADAP MONOSIT DENGAN
PROGNOSIS PASIEN KANKER PARU BUKAN SEL KECIL STADIUM
IVA**

*RELATIONSHIP BETWEEN THE LYMPHOCYTES TO MONOCYTES
RATIO WITH THE PROGNOSIS OF STAGE IVA NON-SMALL CELL
LUNG CANCER PATIENTS*

TESIS

Diajukan sebagai salah satu syarat memperoleh gelar
DOKTER SPESIALIS 1

Program Studi
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Disusun dan diajukan oleh

**MUHAMMAD ARIF
C185172002**

kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI
UNIVERSTAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

TESIS
HUBUNGAN RASIO LIMFOSIT TERHADAP MONOSIT DENGAN
PROGNOSIS PASIEN KANKER PARU BUKAN SEL KECIL
STADIUM IVA

MUHAMMAD ARIF
C185172002

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
Pada tanggal 18 Mei 2022
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan



Menyetujui

Pembimbing Utama

Dr.dr. Harun Iskandar, Sp.PD K-P.Sp.P(K)
NIP: 19750613 2008 12 1 002

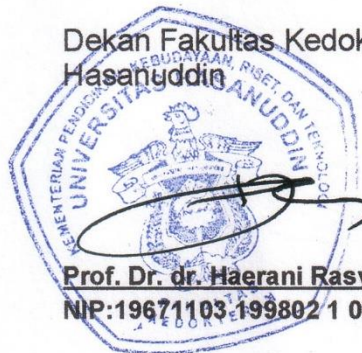
Pembimbing Pendamping

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

Ketua Program Studi
Pulmonologi dan Kedokteran
Respirasi

Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P (K)
NIP: 19720617.2000 12 2 001

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas
Hasanuddin



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

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Dengan ini menyatakan bahwa tesis berjudul "Hubungan Rasio Limfosit Terhadap Monosit Dengan Prognosis Pasien Kanker Paru Bukan Sel Kecil Stadium IVa" adalah benar karya saya dengan arahan komisi pembimbing (Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P (K), Sp.PD K-P sebagai pembimbing utama serta Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD K-P, Sp.P (K), sebagai pembimbing pendamping). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apapun kepada perguruan tinggi manapun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

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

Makassar, 16 Mei 2022



dr. Muhammad Arif

NIM: C185172002

KATA PENGANTAR

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

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

1. Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.P(K), Sp.PD K-P sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
 2. Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD,K-P, Sp.P(K), sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis pada waktu penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
- Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga kami sampaikan kepada Dr. dr Erwin Arief Sp.PD, K-P, Sp.P (K), dr. Edward Pandu Wiriansya, Sp.P (K), dan dr. Bulkis Natsir, Sp.P (K), sebagai Tim Penguji yang tidak jemu-jemu nya memberikan saran, masukan dan koreksi demi kesempurnaan penelitian dan penyusunan tesis ini.

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

1. Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M.A, selaku Rektor Unhas sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan di

Universitas Hasanuddin, dan Prof. Dr.Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc, selaku Rektor Unhas saat ini.

2. Prof. dr. Budu M, Ph.D, Sp.M(K), M.Med. Ed, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Unhas sebelumnya, yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis FK Unhas, dan Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD, KGH, Sp.GK(K) selaku Dekan FK Unhas saat ini.

3. dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K),Ph.D selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran Unhas yang telah memberikan kesempatan kepada penulis melanjutkan studi di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas.

4. Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P(K), sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas sebelumnya, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas, dan dr. Arif Santoso, Ph.D, Sp.P(K), FAPSR sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas saat ini.

5. Dr. dr. Muhammad Ilyas, Sp.PD, K-P, Sp.P(K) sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas sebelumnya, atas bimbingan, dukungan dan motivasi untuk menjalani pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas, dan Dr. dr. Irawaty Djaharuddin, Sp.P(K), FISR sebagai Ketua Program Studi Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas saat ini.

6. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada staf pengajar dr. Nurjannah Lihawa, Sp.P(K), dr. Sitti Nurisyah,

Sp.P(K), dr. Harry Akza Putrawan, Sp.P(K), serta Dr. dr. Jamaluddin Madolangan, Sp.P(K) atas segala bimbingan dan pengarahan yang sangat berguna selama penulis mengikuti pendidikan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas.

7. Staf Administrasi dan Rekan-Rekan PPDS Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

9. Kedua Orang tua saya terutama dr. Sitti Nurmala, Sp.S, istri saya dr. Desya Dillachsyadina Mokke, anak saya Muh. Syafi Al-Fatih Arif dan keluarga besar yang telah memberikan dukungan moral maupun material dalam penyelesaian tesis ini.

10. Kepada Saudara/saudari, kerabat dan sahabat yang namanya tidak sempat saya tuliskan satu demi satu namun telah banyak membantu dan memberi dukungan selama mengikuti pendidikan dan atau melaksanakan penelitian hingga selesainya tesis ini, kami ucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi tingginya.

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

Makassar, 16 Mei 2022

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL.....	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
ABSTRAK.....	xiii

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	2
1.3. Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1. Tinjauan Umum	3
1.3.2. Tinjauan Khusus.....	3
1.4. Hipotesis Penelitian	3
1.5. Manfaat Penelitian.....	3
1.5.1. Bagi Peneliti.....	3
1.5.2. Bagi Pasien.....	4
1.5.3. Bagi Institusi	4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Definisi kanker paru.....	5
2.2. Epidemiologi kanker paru bukan sel kecil.....	5
2.3. Etiologi dan faktor resiko kanker paru bukan sel kecil.....	7
2.4. Patogenesis kanker paru.....	9
2.5. Diagnosis kanker paru.....	16
2.5.1. Manifestasi Klinis	16
2.5.2. Pemeriksaan Radiologi.....	17
2.5.3. Pemeriksaan Bronkoskopi.....	17
2.5.4. Pemeriksaan Sitologi Sputum	18

2.5.5. Pemeriksaan Aspirasi Jarum Transtorakal	18
2.6. Tatalaksana kanker paru bukan sel kecil.....	19
2.6.1. Pembedahan	19
2.6.2. Terapi Adjuvan.....	19
2.6.3. Kemoterapi	20
2.6.4. Radioterapi	21
2.6.5. Imunoterapi.....	22
2.7. Korelasi Rasio Limfosit Monosit dengan Prognosis Pasien	
KPKBSK	23
2.7.1. Limfosit.....	24
2.7.2. Monosit	26
2.7.3. Rasio Limfosit Terhadap Monosit.....	28
2.8. Prognosis kanker paru bukan sel kecil.....	30
2.9. Kerangka teori penelitian.....	31
2.10. Kerangka Konsep penelitian	32
BAB III METODE PENELITIAN	
3.1. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	33
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian	33
3.3. Populasi Penelitian	33
3.4. Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel.....	33
3.5. Perkiraan Besar Sampel Penelitian.....	34
3.6. Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	34
3.7. Identifikasi Variabel.....	35
3.8. Definisi Operasional	35
3.9. Prosedur Penelitian	40
3.10. Pengolahan dan Analisis Data	40
3.11. Alur Penelitian.....	42
3.12. Ijin Penelitian	42
BAB IV HASIL PENELITIAN	
4.1 Karakteristik Subjek Penelitian	43
4.2 Analisis Hubungan Limfosit Monosit Rasio (RLM) terhadap <i>Overall Survival</i> (OS) dan <i>Progression Free Survival</i> (PFS).....	47
BAB V PEMBAHASAN	
5.1 Karakteristik Subjek Penelitian	53

5.2	Hubungan Rasio Limfosit Monosit dan Prognosis Pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil Stadium IVa.....	59
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN		
6.1	Kesimpulan.....	62
6.2	Saran.....	62
DAFTAR PUSTAKA.....		64

DAFTAR TABEL DAN KURVA

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian	44
Tabel 2. Karakteristik Subjek Penelitian	46
Tabel 3. Perbandingan Karakteristik Subjek Penelitian terhadap RLM	48
Tabel 4. Perbandingan Karakteristik Subjek Penelitian terhadap OS.....	50
Tabel 5. Perbandingan Karakteristik Subjek Penelitian terhadap PFS.....	53
Tabel 6. Hubungan OS terhadap RLM.....	55
Tabel 7. Hubungan PSF terhadap RLM	56
Tabel 8. Distribusi <i>Overall Survival</i> terhadap LMR.....	57
Tabel 9. Distribusi <i>Progression Free Survival</i> terhadap LMR	57
Kurva 1. LMR terhadap OS dan PFS berdasarkan kurva ROC.....	58
Kurva 2. LMR terhadap OS dan PFS berdasarkan kurva Kaplan Meier	59
Kurva 3. LMR terhadap PFS berdasarkan kurva Kaplan Meier.....	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Evolusi Molekuler Kanker Paru	11
Gambar 2. Patogenesis Kanker Paru.....	12
Gambar 3. Mekanisme Immunologi Pada Kanker Paru.....	15
Gambar 4. Peran CD4+ dalam ekpresi Makrofag	28
Gambar 5. Kerangka teori penelitian.....	31
Gambar 6. Kerangka konsep penelitian	32
Gambar 7. Alur penelitian	42

ABSTRAK

Kanker paru adalah penyebab utama kematian akibat kanker di seluruh dunia, dan kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) menyumbang sekitar 80% dari kanker paru-paru. Meskipun ada perbaikan dalam modalitas pengobatan, hasil pengobatan pasien dengan kanker paru stadium lanjut tetap buruk, dengan kelangsungan hidup rata-rata kurang dari 12 bulan. Semakin banyak bukti menunjukkan biomarker inflamasi terkait kanker menunjukkan harapan besar untuk memprediksi hasil pasien kanker paru-paru. Rasio limfosit-monosit (RLM) baru-baru ini dievaluasi sebagai penanda inflamasi sistemik yang baik untuk prognostik pada kanker paru. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menyelidiki nilai prognostik LMR pada KPKBSK stadium IVa.

Kata Kunci: KPKBSK, Rasio Limosit Monosit, Prognosis

ABSTRACT

Lung cancer is the leading cause of cancer deaths throughout the world, and nonsmall cell lung cancer (NSCLC) accounts for approximately 80% of lung cancer. Despite improvement in treatment modalities, treatment outcomes of patients with advanced lung cancer remain poor, with median survival less than 12 months. Increasing evidence indicates cancer-related inflammatory biomarkers show great promise for predicting the outcome of lung cancer patients. The lymphocyte- monocyte ratio (LMR) has been recently evaluated as good systemic inflammatory marker for prognostication in lung cancer. The aim of the present study was to investigate the prognostic value of LMR in NSCLC stage IVa.

Keyword: NSCLC, Lymphocyte Monocyte Ratio, Prognosis

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker paru merupakan penyebab utama kematian terkait kanker diseluruh dunia. Dari semua kanker paru, kanker paru Karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) menyumbang sekitar 85% dari keseluruhan pasien kankerparu dengan sebagian besar didiagnosis telah berada dalam stadium lanjut. Meskipun ada kemajuan dalam modalitas pengobatan, prognosis pasien kanker paru stadium lanjut yang mendapat pengobatan masih tetap buruk, dengan kelangsungan hidup rata-rata kurang dari 12 bulan. Meskipun begitu, prognosis antara satu pasien dengan pasien lainnya dapat bervariasi. ¹

Saat ini diakui secara luas bahwa peradangan terkait kanker memainkan peran kunci dalam perkembangan tumor dan kelangsungan hidup berbagai jenis kanker khususnya KPKBSK. Biomarker inflamasi mencerminkan respon host terhadap tumor ganas dan memiliki harapan besar untuk meningkatkan kemampuan prediksi faktor prognostik yang ada. Dalam beberapa tahun terakhir, banyak penelitian berfokus pada nilai prognostik komponen hematologi dasar yang mencerminkan respon inflamasi sistemik, terutama rasio limfosit neutrofil yang diselidiki dengan baik (NLR). ^{2,3}

Sementara itu, *Tumor-associated monocyte* (TAM) sebagai pengatur utama inflamasi kanker lainnya, juga berperan penting dalam respon inflamasi sistemik terhadap tumor. Rasio limfosit terhadap monosit perifer (RLM) yang lebih tinggi diduga terkait dengan prognosis yang baik pada beberapa keganasan.³ Rasio limfosit monosit (RLM) didefinisikan sebagai perbandingan antara jumlah limfosit dibagi dengan monosit yang diperoleh dari pemeriksaan jumlah leukosit.¹¹ Rasio limfosit-monosit perifer (RLM) yang lebih tinggi diduga berhubungan dengan prognosis yang bagus pada beberapa keganasan.¹¹ Sebuah studi yang dilakukan oleh Jeong Uk Lim, *et.al*, menunjukkan kadar RLM sebelum pengobatan dapat digunakan untuk memprediksi kelangsungan hidup pendek pada pasien KPKBSK stadium IV yang menjalani pengobatan antikanker aktif. Namun sayangnya penelitian serupa belum pernah dilakukan di Indonesia.^{2,3}

Oleh karena latar belakang tersebut, peneliti bermaksud untuk menilai hubungan rasio limfosit terhadap monosit dengan prognosis pasien kanker paru bukan sel kecil stadium IVa.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka peneliti merumuskan beberapa rumusan masalah sebagai berikut:

- a. Bagaimana gambaran rasio limfosit terhadap monosit pasien kanker paru bukan sel kecil stadium IVa?
- b. Bagaimana gambaran prognosis pasien kanker paru bukan sel kecil stadium IVa?

- c. Bagaimana hubungan rasio limfosit terhadap monosit dengan prognosis pasien kanker paru bukan sel kecil stadium IVa?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan rasio limfosit terhadap monosit dengan prognosis pasien kanker paru bukan sel kecil stadium IVa.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a) Mengetahui rasio limfosit terhadap monosit pasien kanker paru bukan sel kecil stadium IVa.
- b) Mengetahui prognosis pasien kanker paru karsinoma bukan sel kecil stadium IVa.
- c) Menganalisis hubungan rasio limfosit terhadap monosit dengan prognosis pasien kanker paru bukan sel kecil stadium IVa.

1.4 Hipotesis Penelitian

H0: tidak terdapat hubungan antara rasio limfosit terhadap monosit dengan prognosis pasien kanker paru bukan sel kecil stadium IVa.

H1: Terdapat hubungan antara rasio limfosit terhadap monosit dengan prognosis pasien kanker paru bukan sel kecil stadium IVa.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Bagi Peneliti

Sebagai sarana mengaplikasikan dan memanfaatkan ilmu yang didapat selama pendidikan.

1.5.2 Bagi Pasien

Dapat dijadikan sebagai alternatif pemeriksaan penunjang untuk menilai faktor prognostik keberhasilan terapi kanker paru.

1.5.3 Bagi Institusi

- a. Memberikan informasi terkait kesesuaian rasio limfosit terhadap monosit dengan prognosis pasien kanker paru bukan sel kecil stadium IVa.
- b. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai data dasar untuk penelitian selanjutnya terutama yang berkaitan dengan faktor prognostik pasien kanker paru bukan sel kecil stadium IVa.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Definisi Kanker Paru

Kanker paru adalah tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus atau karsinoma bronkus. Sebuah sel normal dapat menjadi sel kanker apabila oleh terjadi ketidakseimbangan antara fungsi onkogen dengan gen tumor suppressor dalam proses tumbuh dan kembangnya sebuah sel. Perubahan atau mutasi gen yang menyebabkan terjadinya hiperekspresi onkogen dan/atau kurang / hilangnya fungsi gen tumor suppressor menyebabkan sel tumbuh dan berkembang tidak terkendali. Perubahan ini berjalan dalam beberapa tahap atau yang dikenal dengan proses multistep carcinogenesis. Secara klinis karsinoma paru dibagi menjadi kanker paru jenis karsinoma sel kecil (KPKSK) dan kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK).⁶

2.2 Epidemiologi Kanker Paru Bukan Sel Kecil

Kanker paru menyumbang lebih dari 1,8 juta kasus kanker baru (13% dari total kasus kanker baru) dan 1,6 juta kematian terkait kanker (19,4% dari total) di seluruh dunia setiap tahun. Di Amerika Serikat, perkiraan jumlah kasus baru kanker paru pada tahun 2014 adalah 224.210 dengan perkiraan kematian sebesar 159.260. Di Eropa, perkiraan jumlah kasus baru kanker paru pada tahun 2012 adalah 410.000 dengan perkiraan kematian sebesar 353.000. Meskipun insiden kanker paru menurun di

negara-negara maju, akan tetapi insiden kanker paru mengalami peningkatan di bagian-bagian dunia yang kurang berkembang (Afrika, Amerika Selatan, Eropa Timur dan Cina). Pada tahun 2012, 58% dari perkiraan 1,8 juta kasus baru kanker paru di seluruh dunia terjadi di daerah yang kurang berkembang (12,9% dari total). Penjelasan yang mungkin untuk temuan ini adalah bahwa negara-negara ini memiliki regulasi terhadap perokok yang kurang ketat. Angka kejadian kanker paru tertinggi pada pria berada di Amerika Utara, Eropa, Asia Timur, Argentina dan Uruguay, dan angka terendah berada di sub-Sahara Afrika.^{1,2}

Tingkat kelangsungan hidup lima tahun kanker paru di negara berkembang hanya 8,9% dan lebih rendah lagi pada stadium lanjut. Berdasarkan tingkat kelangsungan hidupnya, hanya 26% dari semua pasien dengan KPKBSK yang hidup ≥ 5 tahun setelah didiagnosis. Tingkat kelangsungan hidup relatif 5 tahun untuk KPKBSK dengan metastasis adalah sekitar 6% pada pasien yang menerima rejimen kemoterapi sitotoksik, sedangkan pada pasien yang mendapat imunoterapi yang lebih baru tingkat kelangsungan hidup 5 tahun antara 15% hingga 50%.^{1,2}

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Soetandyo et al., adenokarsinoma merupakan subtype histologis yang paling sering ditemukan pada pasien dengan KPKBSK. Hasil ini sebanding dengan penelitian deskriptif sebelumnya oleh Harsal et al., yang menemukan bahwa adenokarsinoma lebih sering ditemukan (54%) dibandingkan dengan karsinoma sel skuamosa (22%).⁶ Data statistik di Indonesia

berdasarkan Globocan 2020, prevalensi dan mortalitas kanker paru meningkat dari tahun ke tahun. Didapatkan kanker paru berada di urutan ke-3 terbanyak setelah kanker payudara dan kanker serviks. Kanker paru jarang ditemui pada usia di bawah 40 tahun dan insidensnya terus meningkat hingga usia 80 tahun. ⁶

2.3 Etiologi dan Faktor Risiko Kanker Paru Bukan Sel Kecil

Merokok adalah faktor risiko utama untuk kanker paru. Pada tahun 1900-an ketika rokok menjadi produk tembakau utama yang diproduksi, dilaporkan adanya peningkatan insiden utama kanker paru. Peningkatan jumlah bungkus yang dihisap per hari dan lama merokok meningkatkan tingkat risiko kanker paru. Merokok menyebabkan setidaknya 80% kematian akibat kanker paru. Risiko relatif terkena kanker paru dari perokok pasif ditemukan menjadi 1,14 hingga 5,20 pada orang yang tidak pernah merokok tetapi tinggal bersama perokok berdasarkan analisis meta dan tinjauan komprehensif. Menurut *U.S. Surgeon General*, hidup dengan seorang perokok dapat meningkatkan kemungkinan bukan perokok terkena kanker paru sekitar 20-30%.⁷

Radon merupakan karsinogen alami yang telah dilaporkan sebagai salah satu faktor risiko yang terkait dengan kanker paru, dimana sekitar 21.000 kematian akibat kanker paru di Amerika Serikat telah dikaitkan dengan paparan radon. Meskipun radon pada awalnya dikaitkan dengan pekerja tambang, ada peningkatan kekhawatiran yang dikaitkan dengan paparan radon dalam ruangan dari deposit uranium alami yang biasanya

ditemukan di ruang bawah tanah. Sebuah penelitian yang meneliti insiden kanker paru di Amerika Utara, Eropa, dan Cina menunjukkan adanya peningkatan insiden kanker paru terkait dengan paparan radon perumahan pada tingkat 2,7 picocuries per liter (pCi/L).⁷

Kanker paru juga dianggap sebagai salah satu kanker yang paling sering disebabkan oleh paparan pekerjaan. Penggunaan asbes dalam industri atau manufaktur telah dikaitkan dengan peningkatan insiden mesothelioma dan kanker paru. Hubungan antara ukuran serat asbes sebagai prediktor kuat kematian akibat kanker paru telah ditemukan. Akibatnya, pemerintah AS telah mengambil langkah-langkah untuk mengurangi penggunaan asbes dalam proyek komersial dan industri.⁷

Paparan kerja lainnya yang terkait dengan kanker paru termasuk penggunaan senyawa arsenik (antijamur, pengawet kayu di luar ruangan, insektisida, herbisida.), paparan berilium dan berilium oksida (teknologi sinar-X dan radiasi.), bahan kimia yang dihirup termasuk kadmium, silika, vinil klorida, senyawa nikel, senyawa kromium, produk batubara, gas mustard, dan ester klorometil dan knalpot diesel.⁷ Paparan jangka panjang dan akumulasi polusi udara yang terjadi di kota-kota besar dan daerah lain dengan kepadatan lalu lintas juga telah diidentifikasi sebagai salah satu faktor risiko kanker paru. Polusi udara telah dikaitkan dengan 8% peningkatan risiko semua penyebab kematian akibat kanker paru.⁷

Pada beberapa penelitian, riwayat keluarga dengan kanker paru juga telah dilaporkan sebagai faktor risiko seseorang untuk mengembangkan

kanker paru. Terdapat gen dan kromosom tertentu yang dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker paru. Pembawa variasi urutan germline TP53 yang juga merokok memiliki risiko 3 kali lebih besar untuk mengembangkan kanker paru dibandingkan bukan perokok. Ada juga laporan tentang penanda pada kromosom 15 yang terkait dengan kanker paru, yang dieksplorasi dalam tiga studi genetik independen. Penanda tersebut mengandung tiga gen untuk subunit reseptor asetilkolin nikotin. Perubahan sel dapat terjadi ketika nikotin menempel pada protein ini, yang terletak di permukaan sel. Berdasarkan hasil dari tiga studi independen ini, orang dengan satu salinan penanda memiliki 30% peningkatan risiko terkena kanker paru, sementara orang dengan dua salinan memiliki peningkatan risiko 70-80%.⁷

2.4 Patogenesis Kanker paru

Faktor lingkungan, seperti asap tembakau, dan kerentanan genetik berinteraksi untuk mempengaruhi karsinogenesis, awalnya terjadi bentuk perubahan genetik dan epigenetik (misalnya, mutasi, hilangnya heterozigositas, dan metilasi promotor) dan perubahan transkriptom global (misalnya, jalur inflamasi dan apoptosis). Perubahan ini dapat bertahan dalam jangka panjang^{3,4} dan akhirnya menyebabkan aktivasi jalur yang menyimpang dan fungsi seluler (misalnya, proliferasi dan apoptosis yang tidak diatur) untuk menghasilkan perubahan pramaligna, termasuk displasia dan patch klonal. Kanker paru yang tidak terkait dan terkait dengan merokok memiliki profil molekuler yang sangat berbeda, termasuk mutasi pada p53,

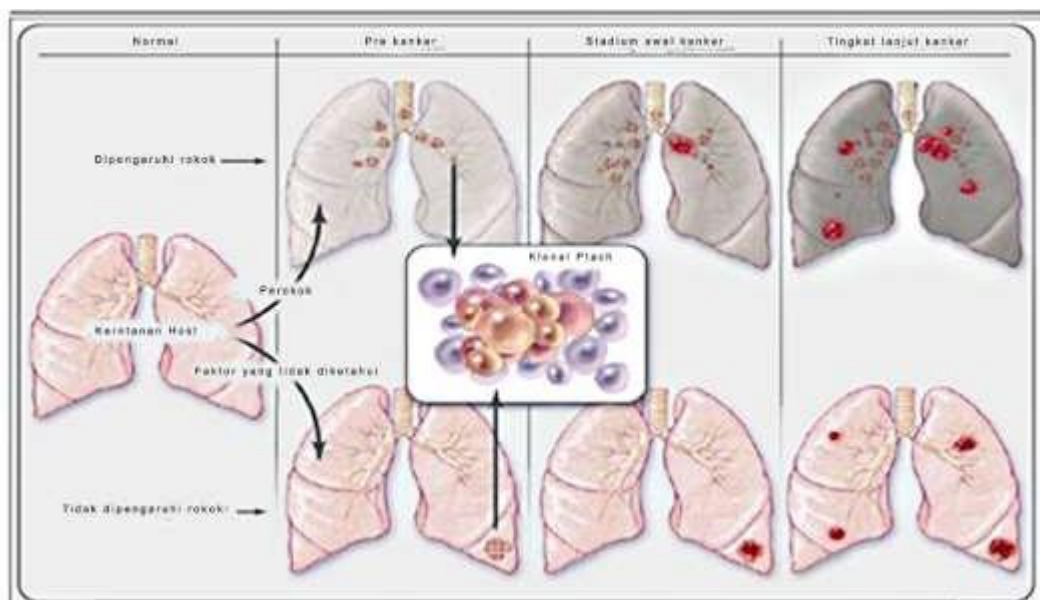
KRAS, EGFR, dan HER2. Patch terkait merokok seperti karsinoma sel skuamosa dan kanker paru sel kecil paling sering berkembang di saluran napas sentral.^{4,8} Sebagian besar tumor yang tidak terkait dengan merokok adalah adenokarsinoma dan berkembang di saluran napas perifer.^{4,8}

Epitel saluran napas cukup heterogen, terdiri dari beberapa jenis sel. Baik jenis sel maupun proporsi setiap jenis sel bervariasi sesuai dengan sumbu proksimal-distal. Sedangkan di saluran napas proksimal, sel basal, berkelompok, bersilia, neuroendocrine, dan goblet mendominasi, alveoli terdiri dari pneumosit tipe I dan tipe II. Kandungan histologis akhir kanker paru bergantung pada karakteristik molekuler spesifik dari sel asal, perubahan yang menderegulasi jalur diferensiasi dalam sel-sel ini, dan konteks seluler di mana proses ini terjadi (Gambar 1). Data dari penelitian pada tikus menunjukkan bahwa hilangnya TP53 dan RB1 dalam sel neuroendokrin saluran napas cukup untuk menimbulkan KPKSK.^{4,8}

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

pada manusia. Analisis molekuler yang komprehensif dari sel-sel pemicu tumor di berbagai titik selama evolusi tumor pada hewan secara substansial akan meningkatkan pemahaman kita tentang proses molekuler yang terlibat dalam inisiasi dan perkembangan kanker.⁷

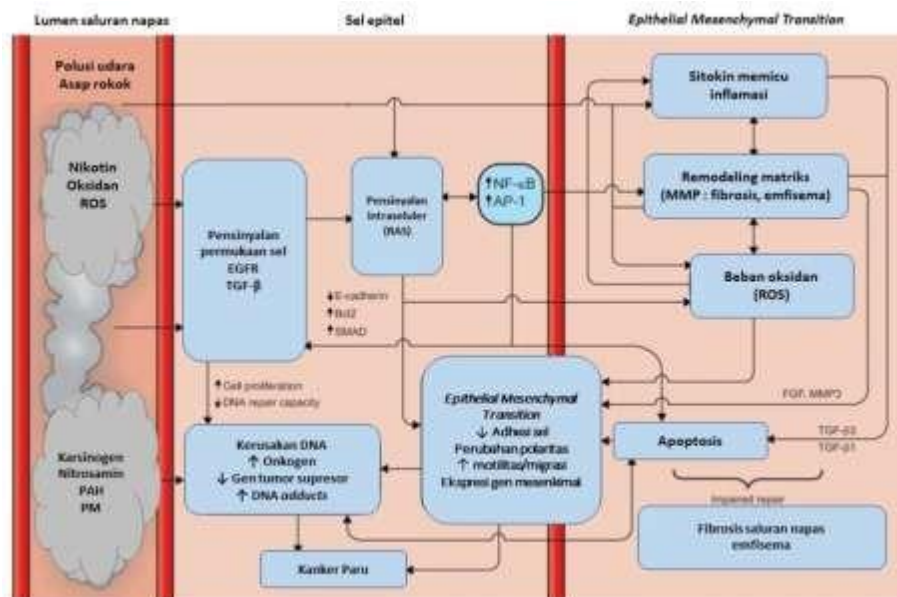
Seperti penyakit kanker lainnya, kanker paru dimulai oleh aktivasi onkogen dan inaktivasi gen supresor tumor. Onkogen merupakan suatu gen yang diyakini sebagai penyebab seseorang cenderung terkena kanker.



Gambar 1. Evolusi Molekuler Kanker Paru
Dikutip dari (14)

Proto-onkogen berubah menjadi onkogen apabila terpajan karsinogen spesifik. Mutasi yang terjadi pada proto-onkogen K-ras menyebabkan adenokarsinoma paru sampai 10-30%. Epidermal growth factor reseptor (EGFR) mengatur proliferasi sel, apoptosis, angiogenesis, serta invasi tumor. Mutasi serta berkembangnya EGFR sering dijumpai pada kanker paru jenis bukan sel kecil jenis adenokarsinoma.⁷

Kerusakan kromosom menyebabkan kehilangan sifat keberagaman heterozigot, menyebabkan inaktivasi gen supresor tumor. Kerusakan kromosom 3p, 5q, 13q dan 17p paling sering menyebabkan karsinoma paru bukan sel kecil. Gen p53 tumor supresor berada di kromosom 17p yang didapatkan 60-75% dari kasus. Gen gen lainnya yang sering bermutasi dan berkembang ialah c-Met, NKX2-1, LKB1, PIK3CA dan BRAF. Sejumlah gen polimorfik berkaitan dengan kanker paru, termasuk gen polimorfik yang mengkode interleukin-1 (IL-1), sitokrom P450, caspase-8 sebagai pencetus apoptosis serta XRCC1 sebagai molekul DNA repair. Individu yang terdapat gen polimorfik seperti ini lebih sering terkena kanker paru apabila terpajan zat karsinogenik. ⁷



Gambar 2. Patogenesis kanker paru

Dikutip dari (16)

Transisi epitel mesenkim/ Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) diduga berperan dalam karsinogenesis paru (gambar. 2). Dalam proses ini, integritas dan fungsi sel epitel bronkial terganggu oleh remodeling matriks

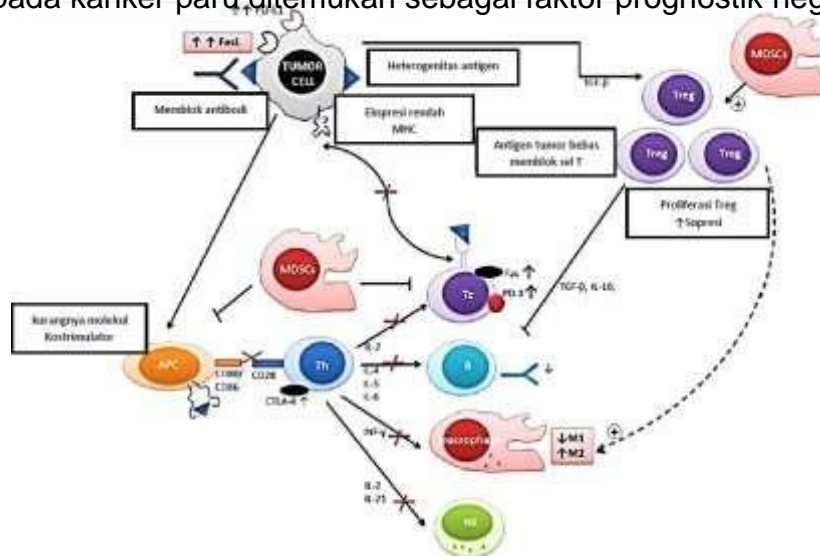
dan pelepasan faktor pertumbuhan seperti TGF- β dan MMP, dan mempromosikan EMT . Pengaruh faktor pertumbuhan pada EMT telah terbukti dipromosikan oleh kolagen 1. Pada model hewan, protein guanosis trifosfatase (GTPase) (yaitu protein pengikat GTP misalnya Ras, Rho dan Rac) telah dikaitkan dengan perkembangan kanker paru, dengan NF- κ B memediasi efek ini. Studi in vitro menunjukkan bahwa penghambatan GTPase dapat membalikkan EMT dan mengembalikan epitel ke morfologi normalnya. Terdapat hubungan antara EMT dan kerusakan DNA yang menghasilkan pembentukan DNA *adduct* dan mutasi somatik yang membentuk onkogen (misalnya k-Ras) dan penghambat gen supresor tumor, yang diduga mendasari perkembangan kanker paru. ¹⁸

Molekul pensinyalan ini memerlukan isoprenilasi agar aktif dan, seperti dijelaskan di atas, sangat penting untuk fungsi seluler melalui efek peningkatan regulasi pada faktor pengikat transkripsi, seperti NF- κ B dan protein aktivator-1, pusat ekspresi gen pada PPOK dan perkembangan kanker paru. Jika EMT merupakan kejadian pre-malignan yang penting maka proses inflamasi dan remodeling matriks yang mengarah ke PPOK juga dapat menyebabkan kanker paru, sehingga menjelaskan hubungan erat ini pada kelompok perokok yang rentan secara genetik ⁷ Kanker paru yang merupakan tumor solid mempunyai sifat low antigenicity dan fenotip heterogen yang dapat menghindari pertahanan sistem imunitas tubuh. Ada beberapa faktor yang mendukung terjadinya kanker paru pada individu lanjut usia yaitu kerusakan fungsi dari Antigen Presenting Cell (APC),

meningkatnya konsentrasi IL-6, berkurangnya IL-2 dengan defisiensi efektor populasi limfosit T, polarisasi T helper 2 dan meningkatnya jumlah sel T helper tanpa kostimulasi molekul CD28.¹⁸

Sel imun utama yang aktif terhadap penghancuran antigen tumor adalah limfosit T sitotoksik (CD8+). Limfosit T sitotoksik dengan efektor lainnya masuk, dibantu dengan keberadaan tumor antigen terutama Dendritic Cell (DC) dan makrofag.¹⁸ Seperti halnya respon sitotoksik yang kompleks, fungsi supresi host terhadap kanker ditenggarai oleh tumor dengan memodifikasi lingkungan mikro tumor. Lingkungan mikro terdiri dari sel tumor, fibroblast, sel endotel, makrofag, DC, limfosit dan matriks ekstraseluler dengan banyak mediator (sitokin, kemokin, faktor pertumbuhan dan enzim-enzim).¹⁹ Lebih lanjut lagi karakter lingkungan tumor tercipta misalnya saat terjadi perubahan kondisi seperti hipoksia, yang mana mempromosikan angiogenesis dan berdampak pada EMT dengan meningkatnya produksi matrix metalloproteinase (MMP-7, MMP-9). Tumor mempengaruhi kerja sitokin yang berefek terhadap DC yaitu berkurangnya fungsi pembawa antigen. Akibat pengaruh sel tumor, DC memiliki fenotip imatur dan membuat sel T makin toleran terhadap sel tumor seperti terlihat pada (gambar 3).⁷

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



Gambar 3. Mekanisme Immunologi pada Kanker Paru
Dikutip dari (15)

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. Sel kanker melepaskan banyak sitokin yang mampu memperlihatkan efek penekan imun dalam lingkungan mikro kanker, salah satu yang paling dikenali yaitu COX-2. Telah dilaporkan pada pasien kanker paru konsentrasi COX-2 meningkat pada jaringan kanker serta serum penderita kanker paru.²³ Peningkatan ekspresi COX-2 ditandai dengan peningkatan PGE2 yang mengakibatkan perubahan keseimbangan IL10 dengan IL12.¹⁸

2.5 Diagnosis Kanker Paru

2.5.1 Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis yang sering ditemukan pada 75% pasien dengan kanker paru antara lain batuk, nyeri dada, hemoptisis, penurunan berat badan dan dyspnea dapat ditemukan. Gejala lain termasuk kongesti vena di thoraks bagian atas yang menunjukkan sindrom vena cava superior, nyeri bahu bersama dengan aspek ulnaris lengan dan lengan bawah, dan sindrom Horner, yang disebabkan oleh tumor apikal paru yang menginfiltrasi ganglion stellata dan cabang bawah pleksus brakialis.⁴

2.5.2 Pemeriksaan Radiologi

Radiografi thoraks posterolateral dan lateral merupakan tes pencitraan pertama yang dilakukan jika pasien memiliki gejala. Namun, seringkali hasilnya dapat ditemukan normal pada 4% pasien dengan kanker paru. Oleh karena itu, semua pasien yang secara klinis dan radiologis dicurigai memiliki tumor paru harus menjalani CT scan thoraks dan abdomen bagian atas dengan kontras. CT scan thoraks akan menggambarkan ukuran dan bentuk lesi, lokasinya dan hubungannya dengan struktur sekitarnya, seperti pembuluh darah, jantung, dinding thoraks dan esofagus. Selain itu, CT scan juga merupakan alat yang sangat penting untuk melakukan penilaian mediastinum, yang sangat penting untuk penentuan stadium yang benar. Mengingat bahwa kanker paru seringkali dapat mengalami metastasis ke otak, maka pemeriksaan pencitraan pada otak sangat diperlukan. Namun, dalam kebanyakan penelitian, CT dan MRI otak pasien dengan KPKBSK dengan hasil pemeriksaan klinis negatif dalam tingkat deteksi 0-10% dari metastasis otak, mungkin membuat biaya tes tidak efektif.^{4,13}

2.5.3 Pemeriksaan Bronkoskopi

Bronkoskopi fleksibel adalah pendekatan yang direkomendasikan pada pasien yang diduga memiliki tumor paru yang terletak di bagian tengah. Saat ini, teknologi lain seperti ultrasonografi dan radiografi dapat dikombinasikan dengan bronkoskopi konvensional untuk mengambil sampel tumor paru yang dicurigai yang tidak secara langsung menyerang

bronkus atau yang berada di perifer paru. Ultrasonografi endobronkial (EBUS) aspirasi jarum transbronkial (TBNA) diindikasikan untuk sampel massa peribronkial, pembesaran kelenjar getah bening mediastinum atau hilus dan tumor mediastinum lainnya. EBUS-TBNA adalah metode yang kurang invasif untuk menentukan stadium dan mendiagnosis kanker paru dibandingkan mediastinoskopi, tetapi memiliki spesifisitas dan sensitivitas tinggi yang setara. Teknik ini dapat digunakan untuk memperoleh sampel tumor yang cukup untuk evaluasi histologis lengkap, imunohistokimia dan pengujian molekuler.^{4,13}

2.5.4 Pemeriksaan Sitologi Sputum

Sampel sputum untuk pemeriksaan sitologi dapat diperoleh secara spontan atau dengan stimulasi dengan nebulized saline. Sensitivitas dan spesifisitas rata-ratanya untuk mendeteksi kanker paru masing-masing adalah 0,66 dan 0,99, sehingga dapat diketahui bahwa pemeriksaan ini dapat memberikan nilai diagnostik yang tinggi pada pasien dengan penyakit paru obstruktif kronik atau dengan hemoptisis.^{4,13}

2.5.5 Pemeriksaan Aspirasi Jarum Transtorakal

Biopsi aspirasi jarum transtorakal adalah prosedur diagnostik pilihan untuk lesi perifer ketika bronkoskopi tidak dapat digunakan untuk mendiagnosis. Sensitivitas prosedur ini adalah 0,9 tetapi cenderung lebih rendah untuk lesi dengan diameter <2 cm. Evaluasi di tempat diperlukan di mana kecukupan spesimen dianalisis oleh ahli sitopatologi selama prosedur. Teknik yang berbeda digunakan: biopsi aspirasi melalui jarum

halus untuk mendapatkan spesimen sitologi, dan biopsi jarum Tru-Cut (CareFusion, San Diego, USA) untuk mendapatkan sampel untuk analisis histologis. Ada insiden yang dapat diterima dari komplikasi terkait seperti pneumotoraks (5-61%), di mana frekuensi komplikasi serius yang memerlukan intervensi relatif rendah, dan perdarahan paru (5-10%).^{4,13}

2.6 Tatalaksana Kanker Paru Bukan Sel Kecil

2.6.1 Pembedahan

Pasien dengan KPKBSK stadium I, II, dan IIIA dapat menjalani operasi pengangkatan tumor. Ahli bedah dapat mengangkat lobus atau bagian paru yang didalamnya terdapat tumor. Untuk menentukan apakah tumor dapat dioperasi, studi pencitraan dan biopsi selesai serta evaluasi faktor pasien untuk menentukan operabilitas. Saat ini, banyak ahli bedah menggunakan *video-assisted thoroscopic surgery* (VATS), di mana insisi kecil dibuat di dada dan thorakoskopi dimasukkan.⁷

2.6.2 Terapi Adjuvan

Beberapa pasien yang telah menjalani operasi reseksi dapat mengambil manfaat dari terapi adjuvan dalam mengurangi risiko kekambuhan kanker paru. Terapi adjuvant mungkin termasuk radiasi, kemoterapi, dan terapi target. Pasien dengan stadium IIA, IIB, dan IIIA KPKBSK seringkali menerima kemoterapi setelah operasi untuk membunuh sel kanker yang tersisa untuk memperpanjang kelangsungan hidup.⁷

2.6.3 Kemoterapi

Sekitar 40% pasien kanker paru yang baru terdiagnosis telah berada di stadium IV. Tujuan untuk merawat pasien ini adalah untuk meningkatkan kelangsungan hidup dan mengurangi efek samping terkait penyakit. Pada KPKBSK stadium IV, kemoterapi kombinasi sitotoksik adalah terapi lini pertama, yang mungkin dipengaruhi oleh gambaran histologi, usia, komorbiditas, dan status kinerja (PS). *American Society of Clinical Oncology* menyatakan bahwa pengobatan untuk pasien dengan PS 0 atau 1 adalah rejimen platinum (cisplatin atau carboplatin) ditambah paclitaxel, gemcitabine, docetaxel, vinorelbine, irinotecan, atau pemetrexed. Hasil dari empat uji klinis acak multisenter besar yang mempelajari agen di atas dengan platinum atau carboplatin telah menghasilkan hasil yang serupa. Dari studi ini, hasil menunjukkan bahwa tidak ada satu pun rejimen yang menunjukkan keunggulan signifikan dibandingkan kombinasi lainnya. Kelangsungan hidup keseluruhan rata-rata untuk pasien dalam studi ini adalah sekitar 8-10 bulan. Kombinasi spesifik tergantung pada jenis dan frekuensi efek toksik dan harus diputuskan secara individual. Namun, pasien dengan adenokarsinoma dapat mengambil manfaat dari pemetrexed.⁷

Cisplatin adalah platinum yang sedikit lebih efektif, namun telah dikaitkan dengan lebih banyak efek samping. Untuk pasien dengan PS 2, bukti menunjukkan bahwa mereka mungkin hanya membutuhkan satu obat, yang biasanya bukan platinum. Untuk pengobatan kemoterapi, efek

samping yang serius harus mendorong perubahan agen. Terapi juga harus dihentikan jika kanker tumbuh atau setelah empat siklus pengobatan, penyakitnya stabil tetapi pengobatannya tidak dapat mengecilkan tumor. Pasien dengan PS 3 biasanya tidak mendapat manfaat dari kemoterapi sitotoksik karena risiko efek samping dapat memperburuk kualitas hidup mereka secara signifikan. Untuk pasien ini perawatan suportif dasar umumnya direkomendasikan.⁷

2.6.4 Radioterapi

Radioterapi menggunakan sinar berenergi tinggi untuk merusak DNA di dalam sel kanker, sehingga ia dapat digunakan untuk menghancurkannya. Terapi ini dapat membantu mengontrol atau menghilangkan tumor pada tempat tertentu di dalam tubuh. Pasien dengan KPKBSK yang terlokalisasi di dada dan yang bukan kandidat untuk reseksibedah dapat mengambil manfaat dari radioterapi. Radioterapi juga dapat menjadi bagian dari perawatan paliatif untuk meningkatkan kualitas hidup pasien KPKBSK yang tidak merespon pembedahan atau kemoterapi. Sebuah teknik yang disebut *stereotactic body radiation therapy* (SBRT) digunakan untuk pasien KPKBSK tahap awal yang memiliki satu nodul kecildi paru tanpa metastasis ke kelenjar getah bening di dekatnya. Teknik ini menggunakan sistem koordinat canggih untuk menemukan lokasi tumor secara tepat dan memastikan penempatan alat pelacak yang tepat, sehingga dapat memungkinkan untuk dilakukannya penatalaksanaan radiasi terkonsentrasi dan sangat terfokus. Dalam meta-analisis yang

membandingkan efektivitas radioterapi dengan foton, proton, dan ion karbon untuk KPKBSK, ditemukan bahwa SBRT menawarkan tingkat kelangsungan hidup keseluruhan 2 tahun yang lebih besar dengan biaya yang lebih rendah, dan kenyamanan pasien yang lebih besar.⁷

2.6.5 Imunoterapi

Imunoterapi adalah pengobatan terbaru dalam onkologi yang menggunakan sistem pertahanan alami tubuh sendiri untuk melawan kanker. Beberapa sel kanker memiliki karakteristik yang sama dengan sel sehat sehingga sistem kekebalan tidak dapat membedakan antara sel normal dan abnormal (kanker) di dalam tubuh. Dipercaya bahwa imunoterapi dapat bekerja dengan meningkatkan sistem kekebalan tubuh sehingga dapat menargetkan sel kanker dan menghentikan atau memperlambat pertumbuhan sel kanker, dengan mencegah sel kanker menyebar ke bagian lain dari tubuh, atau dengan membantu sistem kekebalan meningkatkan efektivitasnya.⁷

Data telah menunjukkan bahwa peningkatan kelangsungan hidup dapat dikaitkan dengan respons imun antitumor yang kuat. Jumlah sel T CD4+ yang lebih tinggi, sel T CD8+, sel *natural killer*, dan/atau sel dendritik dikaitkan dengan kelangsungan hidup pasien yang lebih baik. Strategi baru dalam imunoterapi menargetkan mekanisme modulasi kekebalan yang membantu sel tumor mempertahankan diri terhadap sistem kekebalan. Pendekatan ini menargetkan jalur pemeriksaan kekebalan, yang mencakup blokade reseptor penghambat Cytotoksik T-limfosit-associated antigen 4

(CTLA-4) dan kematian sel terprogram-1 (PD-1) dan ligan-nya, PD L1. Pemeriksaan kekebalan ini digunakan oleh sistem kekebalan untuk menjaga toleransi diri dan mengatur kekebalan respons dalam tubuh untuk melindungi jaringan dari kerusakan saat sistem kekebalan meluncurkan respons terhadap patogen. Jalur pemeriksaan kekebalan dapat didisregulasi oleh mekanisme resistensi tumor.⁷

2.7 Korelasi Rasio Limfosit Monosit dengan Prognosis Pasien

KPKBSK

Pada beberapa penelitian mengenai keterlibatan sistem kekebalan dalam KPKBSK, telah melaporkan korelasi kekebalan dengan prognosis pasien KPKBSK. Salah satu bukti klinis yang penting untuk dipahami dalam keterlibatan sistem kekebalan pada KPKBSK adalah adanya sel T antitumor dan antibodi yang sudah terbentuk sebelumnya dalam darah pasien dengan KPKBSK. Selain itu, *Tumor-infiltrating lymphocytes* (TIL), terutama terdiri dari sel T CD8+ dan CD4+, secara signifikan terkait dengan peningkatan kelangsungan hidup dan berkorelasi dengan tingkat tumor, ukuran, invasi vaskular, dan tingkat diferensiasi yang buruk di antara pasien dengan KPKBSK. Kehadiran TIL juga telah dikaitkan dengan hasil kelangsungan hidup yang lebih baik di KPKBSK pada tahap awal serta pengurangan risiko kekambuhan sistemik. Dalam studi terpisah, tingkat infiltrasi sel T CD8+ yang tinggi, baik sel T CD8+ dan CD4+, dan sel T yang mengekspresikan penanda sel T pan CD3, serta kepadatan sel dendritik

pada orang dewasa yang lebih tinggi dalam struktur limfoid tersier, telah dikaitkan dengan peningkatan kelangsungan hidup.⁸

Sebaliknya, jumlah sel Treg dan jumlah makrofag yang lebih tinggi dengan fungsi *pro*-tumor pada tumor KPKBSK telah terbukti menjadi prediktor independen dari penurunan kelangsungan hidup. Ekspresi PD-L1 pada sel tumor juga berkorelasi dengan prognosis yang kurang baik pada pasien dengan KPKBSK. Akhirnya, tingkat aktivitas tinggi dari NF- κ B sel B teraktivasi, faktor transkripsi yang diaktifkan secara konstitutif di banyak jenis tumor, telah dikaitkan dengan perekrutan dan infiltrasi sel T antitumor ke dalam jaringan tumor dan memperpanjang kelangsungan hidup pada pasien dengan KPKBSK.⁸

2.7.1 Limfosit

Limfosit memainkan peran mendasar dalam sistem kekebalan karena pengaruhnya terhadap respons imun terhadap mikroorganisme dan zat asing lainnya. Limfosit dapat ditemukan dalam darah, kelenjar getah bening dan pada organ limfoid, seperti timus, kelenjar getah bening, limpa, dan apendiks.⁹ Jumlah limfosit yang bersirkulasi rendah diakui sebagai prediktor hasil yang merugikan pada pasien dengan kanker yang berbeda.

a. Sel Limfosit T

Sel T atau limfosit T memainkan peran sentral dalam imunitas yang diperantarai sel. Sel T yang telah berdiferensiasi dengan baik di timus dari timosit, meskipun beberapa pematangan sel T di amandel telah dilaporkan. Terdapatnya reseptor sel T pada permukaan sel telah digunakan untuk

membedakan sel T dari sel B dan sel *natural killer*. CD8+ limfosit memainkan peran penting dalam mengarahkan respon imun, terutama dalam perkembangan tumor.⁹

Sel T CD8+, juga dikenal sebagai sel T sitotoksik, merupakan elemen penting dalam kekebalan antitumor. Sel T CD8+ berinteraksi dengan molekul *major histocompatibility complex class1* (MHC-1) pada permukaan *antigen-presenting cell* (APC) dan sel target. Kompleks MHC-antigen-peptida diidentifikasi oleh sel CD8+, yang setelah melibatkan APC atau sel target, menempel padanya dan memindai permukaan dengan merangkak di atasnya. Kontak langsung dan pergerakan sel mengubah energi mekanik menjadi sinyal biomekanik yang berperan penting dalam aktivasi kompleks reseptor sel T CD8+ (TCR). CD8+ merupakan sel efektor imunitas adaptif dan memiliki kemampuan mengenali dan menghancurkan sel kanker secara spesifik dengan melepaskan perforin, granzim, cathepsin C dan granulysin lalu dicerna oleh sel target melalui endositosis membran sel T sitotoksik yang menginduksi kematian sel (apoptosis) di sel target.⁹

Limfosit T CD4+ memainkan peran penting dalam mengarahkan respons imun, terutama dalam perkembangan dan/atau penolakan tumor. Subset T helper CD4+ yang berbeda memodulasi respons imun dan inflamasi melalui sekresi sitokin dan aktivasi sel, misalnya sel Th1 dan Th2 mengatur respons imun masing-masing untuk dimediasi sitotoksik atau humoral. Diferensiasi sel T CD4+ naif menjadi sub tipe fenotipe khusus adalah batu kunci dalam sistem kekebalan yang berpfungsi normal. Sel

Th1 dicirikan oleh produksi sitokin pro-inflamasi IFN- γ , TNF- α dan TNF- β yang merangsang respon imun sitolitik bawaan dan yang dimediasi sel. Sel Th2 menghasilkan IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 dan IL-13. Respon Th2 mempromosikan pergantian kelas imunoglobulin, perekrutan eosinofil dan, terutama, mempromosikan respon imun humoral.⁹

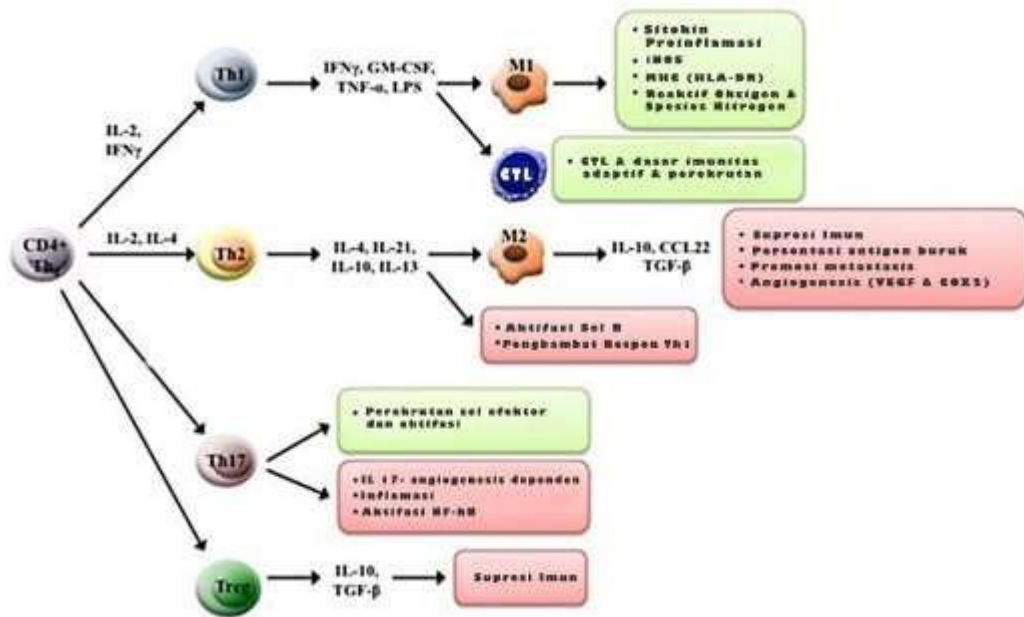
TNF- α , sitokin Th1, berperan dalam priming, proliferasi, dan rekrutmen sel T spesifik tumor, di antara sejumlah sel imun bawaan lainnya. TNF- α dalam model tikus kanker pankreas menyatakan tanda-tanda perkembangan dan progresi tumor pada usia yang jauh lebih dini, mendukung peran penting TNF- α dalam promosi respons imun dan pengawasan imun. Mengenai imunitas adaptif, sel Th1 terutama mengaktifkan dan menginduksi proliferasi limfosit T sitotoksik CD8+ yang ditujukan khusus untuk melawan sel kanker. Sel T CD8+ yang tinggi secara bersamaan dan infiltrasi sel T CD4+ yang tinggi telah terbukti secara signifikan meningkatkan tingkat kelangsungan hidup pada pasien KPKBSK.⁹

2.7.2 Monosit

Monosit adalah prekursor dari makrofag yang memiliki peran mempertahankan jumlah makrofag dan presentasi antigen. Pada tumor padat, populasi *Tumour associated macrofag* (TAM) diselidiki secara luas. TAM adalah monosit dan makrofag lokal yang direkrut untuk memainkan beberapa peran dalam perkembangan tumor. Makrofag sebelumnya dianggap sebagai populasi sel yang seragam, dengan penekanan khusus

pada kemampuan mereka untuk fagositosis dan melepaskan sitokin inflamasi. Sel ini dibagi menjadi fenotipe yang berbeda: M1 dan M2 dengan sifat pengatur yang berbeda. M1 dan M2 diaktifkan dengan cara yang berbeda dan polarisasi ini tergantung pada karakter aktivasi daripada fenotipe atau jenis mediator yang dilepaskan (gambar 4). M1 diaktifkan oleh *Lipopolysaccharide* (LPS) dan *Interferon* (INF) sedangkan M2 oleh IL-4, IL-10, IL-13 dan TGF β .⁹

Makrofag M1 adalah sel efektor, mereka memainkan peran imunostimulan dengan mensekresi sejumlah sitokin (antara lain IL-12) dan memiliki sifat fagositik. Makrofag M2 dengan fungsi supresifnya membentuk sekitar 70% populasi TAM di KPKBSK dan mempromosikan angiogenesis, penyembuhan luka, pelepasan IL-10 dan TGF β . Makrofag terkait tumor didominasi oleh makrofag fenotip M2 yang menunjukkan profil ekspresi sitokin IL-10 dan TGF- β yang immunosupresif, kapasitas penyajian antigen yang buruk dan menekan imunitas adaptif Th1. Fenotipe M2 juga menghasilkan mediator yang mempromosikan metastasis dan angiogenesis, seperti faktor pertumbuhan endotel vaskular dan PGE2 yang diturunkan dari COX-2, yang melibatkan makrofag M2 sebagai sel pro-tumor yang kuat.⁹



Gambar 4 Peran CD4+ dalam ekspresi Makrofag
(Dikutip dari 9)

2.7.3 Rasio Limfosit terhadap Monosit

Rasio limfosit monosit (RLM) didefinisikan sebagai perbandingan antara jumlah limfosit dibagi dengan monosit yang diperoleh dari pemeriksaan jumlah leukosit. Saat ini telah diakui secara luas bahwa peradangan terkait kanker memainkan peran kunci dalam perkembangan tumor dan kelangsungan hidup dalam berbagai jenis kanker. Biomarker inflamasi mencerminkan respons inang terhadap tumor ganas dan memiliki harapan besar untuk meningkatkan kemampuan prediksi faktor prognostik yang ada. Berbagai penelitian terbaru menunjukkan bahwa penurunan RLM dikaitkan dengan kelangsungan hidup penderita kanker yang buruk.

Limfosit adalah mediator kunci dari imunosurveilans dan pengeditan imun, dan infiltrasi limfosit ke dalam lingkungan mikro tumor merupakan prasyarat untuk reaksi antitumor imunologis. Kehadiran limfosit infiltrasi tumor terkait dengan peningkatan kelangsungan hidup pada kanker yang beragam, dan sebaliknya, jumlah limfosit yang rendah dan kegagalan untuk menyusup ke tumor menyebabkan kelangsungan hidup yang lebih rendah. Selain itu, interaksi CD8+ dan CD4+ T-limfosit antara satu sama lain dapat dibuktikan penting dalam reaksi antitumor sistem imun, dengan menginduksi apoptosis sel tumor. Umumnya, jumlah limfosit yang rendah bisa menjadi alasan lemahnya reaksi imunologis terhadap tumor. Namun demikian, monosit yang menginfiltrasi jaringan tumor juga memiliki efek pada perkembangan dan progresi tumor.

Monosit memainkan peran utama dalam imunitas bawaan, membentuk sekitar 5% dari kumpulan sel darah putih yang bersirkulasi dan menunjukkan waktu paruh yang pendek dalam sirkulasi beberapa jam. Makrofag, yang merupakan monosit yang lebih berdiferensiasi, berkembang dari sel-sel fagositik mononuklear dan menunjukkan karakteristik fenotipik yang spesifik. Peran makrofag / monosit dalam perkembangan dan perkembangan kanker masih diperdebatkan, karena mereka telah menghambat serta meningkatkan potensi monosit pada kanker manusia. Namun demikian, ada semakin banyak bukti bahwa makrofag terkait tumor (TAM) meningkatkan perkembangan tumor. Bingle dkk.¹⁹ menunjukkan hasil klinis yang buruk terkait dengan kepadatan

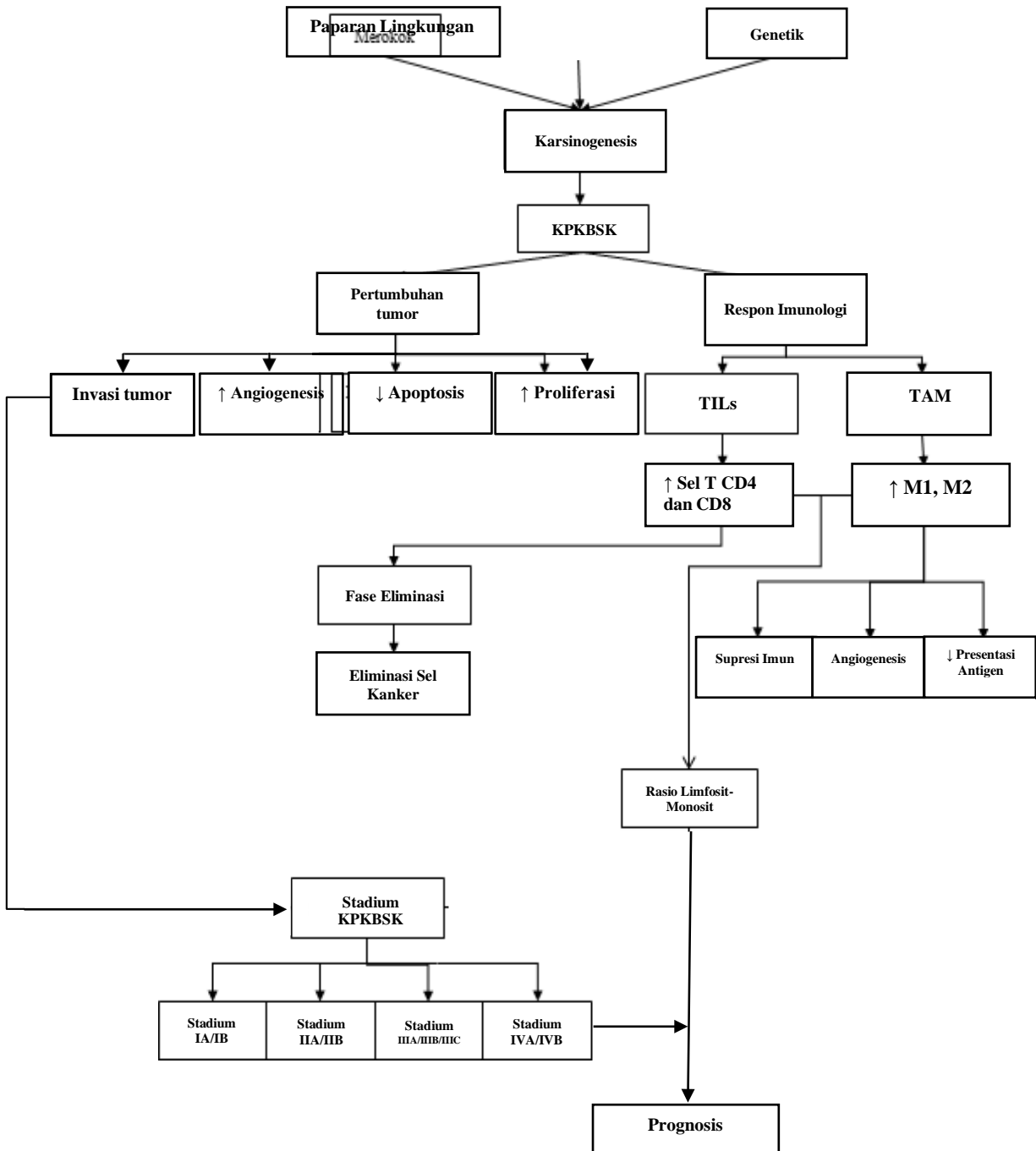
makrofag di berbagai entitas tumor. Pollard dan Condeelis dkk. menemukan bahwa makrofag mendukung migrasi sel tumor, invasi dan intravasasi serta angiogenesis terkait tumor dan bahkan menyebabkan penekanan reaksi imun anti-tumor. Sehingga Rasio limfosit-monosit perifer yang lebih tinggi diduga berhubungan dengan prognosis yang bagus padabeberapa keganasan. ²⁰

2.8 Prognosis Kanker Paru Bukan Sel Kecil

Ada banyak faktor yang dapat memprediksi prognosis KPKBSK, termasuk ukuran tumor, tingkat diferensiasi sel, metastasis limfatik, kekambuhan, dan metastasis jauh. Stadium TNM telah menjadi metode yang paling penting dan umum digunakan untuk memprediksi kelangsungan hidup sejauh ini. Namun, bahkan pasien dengan stadium yang sama mungkin memiliki hasil klinis yang sangat berbeda. ¹ Pasien KPKBSK yang mengalami metastasis setidaknya memiliki kelangsungan hidup 7 hingga 12 bulan. ⁸

Rasio limfosit terhadap monosit yang akan diteliti sebagai faktor prognostik dalam penelitian ini terdiri dari komponen limfosit dan monosit. Limfosit yang terutama terdiri dari sel T CD8+, telah diketahui secara signifikan terkait dengan peningkatan kelangsungan hidup dan berkorelasi dengan tingkat tumor, ukuran, invasi vaskular, dan tingkat diferensiasi yang buruk di antara pasien dengan KPKBSK. Sebaliknya, jumlah makrofag yang lebih tinggi telah dikaitkan dengan penurunan kelangsungan hidup.

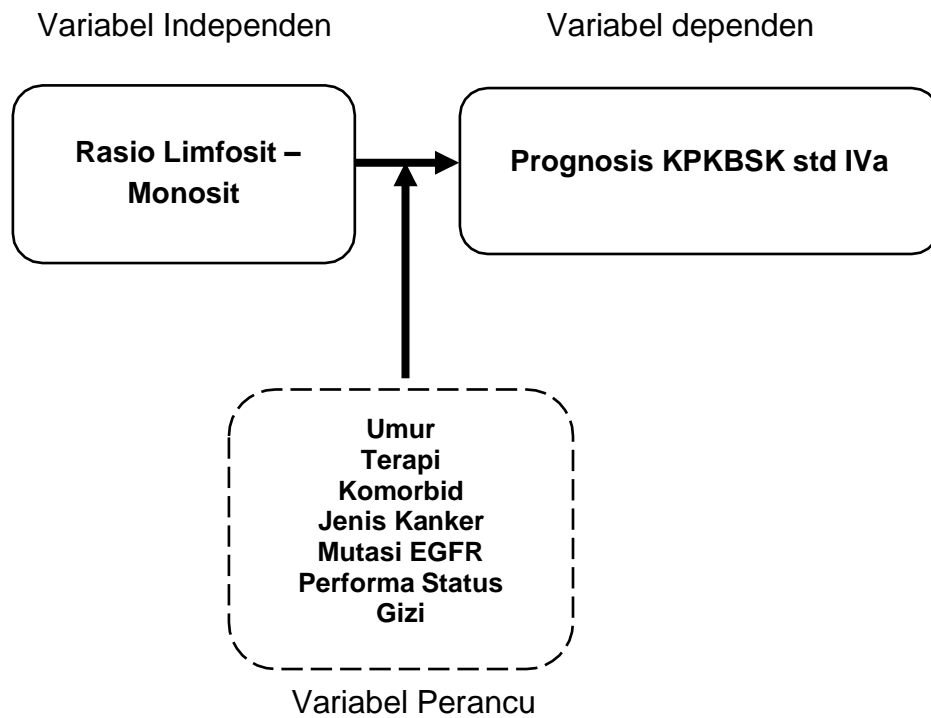
2.9 Kerangka Teori Penelitian



Gambar 5. Kerangka teori penelitian

2.10 Kerangka Konsep Penelitian

Dari kerangka teori dan penelitian yang telah ada, maka dapat di buat kerangka konsep dibawah ini :



Gambar 6. Kerangka konsep penelitian