

KARYA AKHIR

**RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL) DAN KADAR SQUAMOUS
CELL CARCINOMA ANTIGEN (SCCA) SERUM PADA PASIEN
KANKER PARU**

**NEUTROFIL LYMPHOCYTE RATIO (NLR) AND SQUAMOUS CELL
CARCINOMA ANTIGEN (SCCA) SERUM LEVELS IN LUNG CANCER
PATIENTS**



TUTI ALAWIYAH

C085202009

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS

PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

**RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL) DAN KADAR SQUAMOUS
CELL CARCINOMA ANTIGEN (SCCA) SERUM PADA PASIEN
KANKER PARU**

Karya Akhir
Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)
Program Studi
Ilmu Patologi Klinik
Disusun dan Diajukan oleh

**Tuti Alawiyah
C085202009**

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Tuti Alawiyah
Nomor Pokok : C085202009
Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

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

Makassar, Juni 2024

Yang menyatakan,



Tuti Alawiyah

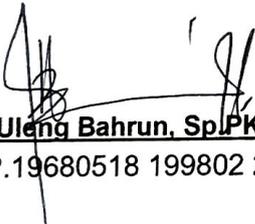
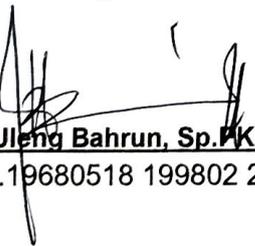
TESIS**RASIO NEUTROFIL LIMFOSIT (RNL) DAN KADAR SQUAMOUS CELL
CARCINOMA ANTIGEN (SCCA) SERUM PADA PASIEN KANKER PARU****Disusun dan diajukan oleh:****TUTI ALAWIYAH
NIM: C085202009**

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu
Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 2 Juli 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui

Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping


dr. Uleng Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D
NIP.19680518 199802 2 001
Dr. dr. Tenri Esa, M.Si, Sp.PK(K)
NIP. 19690225 199903 2 004Ketua Program Studi
Ilmu Patologi KlinikDekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin
dr. Uleng Bahrn, Sp.PK(K), Ph.D
NIP.19680518 199802 2 001
Prof. Dr. dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK, FINASIM
NIP.19680530 199603 2 001

ABSTRAK

Tuti Alawiyah. Rasio Neutrofil Limfosit (RNL) dan Kadar Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCCA) Serum pada Pasien Kanker Paru.
(Dibimbing oleh Uleng Bahrun dan Tenri Esa)

Latar Belakang: Kanker paru merupakan keganasan urutan kedua yang paling umum didiagnosis dan menjadi penyebab utama kematian terkait kanker. Tingkat deteksi kanker paru stadium awal rendah sehingga diagnosis dini cenderung tidak adekuat. Neutrofil dan limfosit merupakan penanda alternatif penting inflamasi sistemik dan reaksi imun pada kanker. SCCA adalah antigen spesifik tumor yang kadarnya dapat meningkat pada kanker paru dan terbukti sebagai penanda tumor sebagai diagnostik atau prognostik pada kanker.

Metode: Penelitian desain *cross sectional* menggunakan sampel 73 subjek kanker paru RS Wahidin Sudirohusodo periode Maret - Mei 2024. Sampel dikelompokkan berdasarkan histopatologi, stadium dan metastase. RNL dihitung dari rasio neutrofil terhadap limfosit. Kadar SCCA serum diperiksa menggunakan metode ELISA. Data dianalisis secara statistik dengan uji Kolmogorov Smirnov, Kruskal Wallis, Mann Whitney.

Hasil: Hasil penelitian didapatkan peningkatan RNL dan kadar SCCA lebih tinggi pada subtype karsinoma sel skuamous ($p>0,05$). Rerata RNL didapatkan lebih tinggi pada kanker paru stadium lanjut ($p<0,05$), kadar SCCA ditemukan lebih tinggi pada pasien kanker paru stadium lanjut ($p>0,05$). Peningkatan RNL dan kadar SCCA ditemukan lebih tinggi pada pasien kanker paru metastase ekstratorak.

Kesimpulan: Peningkatan RNL dan kadar SCCA lebih tinggi pada subtype karsinoma sel skuamous. Peningkatan RNL dan kadar SCCA ditemukan lebih tinggi pada stadium lanjut. RNL maupun kadar SCCA lebih tinggi pada metastase ekstratorak.

Keywords : rasio neutrofil limfosit, SCCA, kanker paru

DAFTAR ISI

PERNYATAAN PENGAJUAN.....	i
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
ABSTRAK.....	iv
DAFTAR ISI.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	vii
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR SINGKATAN.....	ix
I. PENDAHULUAN	1
1.1.Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Hipotesis Penelitian	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
II. TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Kanker Paru.....	6
2.2 Rasio Neutrofil Limfosit	28
2.3 Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCCA)	33
2.4 Kerangka Teori	38
2.5 Kerangka Konsep	39
III. METODE PENELITIAN	40
3.1 Desain Penelitian.....	40
3.2 Tempat Dan Waktu Penelitian	40
3.3 Populasi Penelitian	40
3.4 Sampel Penelitian.....	40
3.5 Perkiraan Besar Sampel.....	41

3.6 Kriteria Inklusi Dan Eksklusi.....	41
3.7 Izin Subjek Penelitian Dan Kelayakan Etik.....	41
3.8 Pengumpulan Data	42
3.9 Prosedur Pemeriksaan Kadar SCCA	42
3.10 Definisi Operasional Dan Kriteria Objektif	46
3.11 Alur Penelitian.....	47
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	48
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	65
DAFTAR PUSTAKA.....	66
LAMPIRAN	78
Lampiran 1. Persetujuan Etik Penelitian	78
Lampiran 2. Naskah Penjelasan untuk Mendapat Persetujuan dari Subjek.....	79
Lampiran 3. Formulir Informed Consent.....	81
Lampiran 4. Data Penelitian.....	82
Lampiran 5. Curriculum Vitae.....	85

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Multistage chemical carcinogenesis	13
Gambar 2. Penegakan Diagnosis Tumor Paru.....	21
Gambar 3. Mekanisme SERPINB3 pada Kanker	32
Gambar 4. Sirkulasi neutrofil untuk membentuk TAN.....	33
Gambar 5. Regulasi TAN pada sel limfosit T.....	38
Gambar 6. Pengenceran Standar Reagen SCCA	44

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Pembagian tampilan umum berdasarkan skor Karnofsky dan WHO	18
Tabel 2 Karakteristik subyek penelitian.....	48
Tabel 3 Perbedaan RNL dan SCCA berdasarkan histopatologi kanker paru	49
Tabel 4 Perbedaan RNL dan SCCA berdasarkan histopatologi kanker par ..	50
Tabel 5 Perbandingan RNL dan SCCA antara kelompok kanker paru stadium awal dan stadium lanjut.	51
Tabel 6 Perbandingan Rasio Neutrofil Limfosit dan SCCA berdasarkan metastase kanker paru	51
Tabel 7 Perbedaan RNL berdasarkan metastase kanker paru	52
Tabel 8 Korelasi Rasio Neutrofil Limfosit dan SCCA dengan Gambaran Histopatologi, Stadium, Metastase dan Lokasi Kanker Paru	53

DAFTAR SINGKATAN

3D-CRT	3 Dimensional Conformal Radiation
AHR	Aryl Hydrocarbon Receptor
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALS	Acid Labile Subunit
APOBEC	Apolipoprotein B mRNA Editing Enzyme, Catalytic Polypeptide
CA 15-3	Carbohydrate Antigens 15-3
CA 19-9	Carbohydrate Antigens 19-9
CA 72-4	Carbohydrate Antigens 72-4
CA-125	Cancer Antigen 125
CEA	Carcinoembryonic Antigen
CO ₂	Carbon Dioxide
CT Scan	Computed Tomography Scan
CTLA4	Cytotoxic T Lymphocyte-Associated Antigen 4
CYFRA	Cytokeratin 19 Fragment
CYP1A1/1B1	Cytochrome P4501A1/1B1
DNA	Deoxyribonucleic Acid
EBUS	Endobronchial Ultrasonography
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptors
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HGF	Hepatocyte Growth Factor
HRP	Horseradish Peroxidase
HUM-RC	Hasanuddin University Medical-Research Centre
IGRT	Image-Guided Radiation Therapy
IMRT/VMAT	Intensity-Modulated Radiation Therapy/ Volumetric Modulated Arc Therapy
KEPK RSWS	Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin - Rumah Sakit Universitas Hasanuddin - RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar
SCLC	Small Cell Lung Carcinoma
NSCLC	Non Small Cell Lung Carcinoma
KSB	Karsinoma Sel Besar
KSS	Karsinoma Sel Skuamosa
KTP	Kalium Titanyl Phosphate
LDCT	Low-Dose Computed Tomography
LINE-1	Long Interspersed Nuclear Element 1
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
MiRNA	Micro Ribonucleic Acid
MRI	Magnetic Resonance Imaging

mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
Mtorc1	Mammalian Target of Rapamycin Complex 1
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
ncRNA	Non-Coding Ribonucleic Acid
NSE	Neuron-Specific Enolase
NLR	Neutrophil Lymphocyte Ratio
OD	Optical Density
PD1	<i>Programmed Cell Death 1</i>
PDL1	<i>Programmed Death Ligand 1</i>
PET	Positron Emission Tomography
PI3-K	Phosphatidylinositol 3-Kinase
PIP3	Phosphatidylinositol 3,4,5-Trisphosphate
PPOK	Penyakit Paru Obstruktif Kronik
Pro-GRP	Pro-Gastrin-Releasing Peptide
RNL	Rasio Neutrofil Limfosit
RSWS	Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo
SCCA	Squamous Cell Carcinoma Antigen

BAB I

PENDAHULUAN

1. 1 Latar Belakang

Kanker paru merupakan keganasan urutan kedua yang paling umum didiagnosis dan menjadi penyebab utama kematian terkait kanker (Schabath & Cote, 2019). Berdasarkan data statistik dari *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN) tahun 2020 angka kejadian kanker paru secara global berada pada peringkat kedua setelah kanker payudara (11,7%) yaitu 11,4%, sedangkan angka kasus baru kanker paru di Indonesia menduduki peringkat ketiga setelah kanker payudara dan kanker serviks yakni 8,8% dengan angka kematian pada posisi pertama sebesar 13,2% dari total 30.843 kasus. Selain itu, kanker paru juga menyumbang 1/3 dari seluruh kematian akibat kanker pada laki-laki. Kanker paru merupakan kanker tersering pada laki-laki, dan kelima tersering dari seluruh kanker pada perempuan (Sung et al., 2021).

Menurut Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2018 menyebutkan bahwa prevalensi kanker cukup tinggi di Indonesia, yaitu 1,8 per 1.000 penduduk yang sebelumnya pada tahun 2013 prevalensi kanker berjumlah 1,4 per 1000 penduduk (Laporan Riskesdas Nasional, 2018).

Kanker paru diklasifikasikan menjadi dua jenis yaitu kanker paru jenis *small cell lung carcinoma* (SCLC) dan kanker paru jenis *non small cell lung carcinoma* (NSCLC). Kanker paru jenis NSCLC mencakup 75-80% kasus, terdiri dari adenokarsinoma yang mencakup 40% kanker paru dan lebih banyak muncul pada wanita, karsinoma sel skuamosa mencakup 25-30% dari kasus kanker paru serta paling sering terjadi pada pria dan orang tua dan karsinoma sel besar mencakup 10-15% dari seluruh kasus kanker paru (Schabath & Cote, 2019). Meskipun merokok tembakau adalah faktor risiko utama yang menyumbang 80% hingga 90% dari semua diagnosis kanker paru, ada banyak faktor risiko lain yang telah diidentifikasi dan dikaitkan dengan etiologi kanker paru (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Penegakan diagnosis kanker paru memerlukan penanganan yang cepat dan terarah, serta keterampilan dan sarana yang tidak sederhana, memerlukan pendekatan yang erat serta kerja sama multidisiplin. Deteksi

kanker paru pada stadium dini akan sangat membantu pasien, dan penegakan diagnosis dalam waktu yang lebih cepat memungkinkan pasien memperoleh kualitas hidup yang lebih baik dalam perjalanan penyakit, meskipun tidak dapat menyembuhkan penyakitnya (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Saat ini telah banyak diteliti dan dikembangkan pemeriksaan penanda keganasan ideal yang dapat memberikan petunjuk mengenai keberadaan dan perkembangan kanker, baik ditingkat ekstraseluler, seluler maupun molekuler (Sarhadi & Armengol, 2022).

Penanda tumor merupakan pemeriksaan tambahan dan bermanfaat untuk konfirmasi kecurigaan terdapatnya kanker yang telah diduga sebelumnya, apabila pemeriksaan sitologi sputum yang tidak informatif atau histopatologi tidak ditemukan, tidak adanya lesi endobronkial yang terlihat pada bronkoskop fiberoptik, bahan biopsi yang tidak adekuat, lokasi tumor yang tidak dapat diakses atau bronkoskopi, torakoskopi, maupun biopsi paru terbuka terkadang dikontraindikasikan karena kondisi umum pasien yang buruk (Sarhadi & Armengol, 2022). Penanda tumor merupakan substansi yang dapat digunakan untuk mendeteksi berbagai perubahan yang terjadi akibat kanker, umumnya digunakan untuk memantau perjalanan klinis penyakit, efektifitas pengobatan dan prediksi kekambuhan. *Carcinoembryonic antigen* (CEA), *squamous cell carcinoma antigen* (SCCA), *neuron-specific enolase* (NSE), *cytokeratin 19 fragment* (CYFRA), dan *pro-gastrin-releasing peptide* (pro-GRP) dapat digunakan sebagai penanda tumor untuk kanker paru. Pemeriksaan CEA sensitif untuk adenokarsinoma, SCC dan CYFRA untuk karsinoma sel skuamosa, NSE dan pro-GRP untuk karsinoma sel kecil. Kadar serum pro-GRP, mencerminkan perjalanan penyakit pasien dengan kanker paru sel kecil, lebih akurat daripada NSE atau CEA (Niho & Shinkai, 2001).

Squamous cell carcinoma antigen adalah antigen spesifik tumor yang kadarnya meningkat pada darah pasien dengan SCC, misalnya pada serviks, paru, serta kepala dan leher. Kadar SCCA juga terbukti berkorelasi dengan stadium tumor pada semua jenis SCC, termasuk pada SCC paru-paru, kepala dan leher. *Squamous cell carcinoma antigen* dianggap meningkatkan kelangsungan hidup sel melalui penghambatan apoptosis. Selain itu, kadar SCCA telah terbukti memprediksi tingkat patologis, stadium penyakit, kekambuhan, dan respon terhadap radioterapi dan kemoterapi. Kadar SCCA

juga telah terbukti berkorelasi dengan stadium tumor di semua jenis SCC ini. Juga di SCC paru, kepala dan leher, SCCA diekspresikan pada tumor dengan Tingkat diferensiasi sedang. Studi sebelumnya mendukung bahwa kadar SCCA sebagai penanda tumor untuk mendiagnosis kanker skuamosa atau monitoring respons terhadap radioterapi atau kemoterapi, kekambuhan tumor, dan kegagalan pengobatan. Penelitian ini menunjukkan hasil membuat nilai diagnostik atau prognostik pada kanker dari kadar SCCA (Holdenrieder et al., 2018a; Zhu, 2022)

Inflamasi pertama kali dikaitkan dengan kanker oleh Rudolf Virchow pada tahun 1836, didapatkan analisis mikroskopis tumor menunjukkan adanya infiltrasi limfosit dan makrofag. Dalam beberapa tahun terakhir, keterlibatan inflamasi pada karsinogenesis dan tumorigenesis semakin berkembang. Keberadaan kondisi inflamasi kronis di *microenvironment* tumor telah terlibat dalam setiap proses karsinogenesis dengan keberadaan mutasi onkogenik, sehingga mempercepat proliferasi neoplastik, dan memicu perkembangan serta metastasis. Lokalisasi aktivitas inflamasi secara langsung menyebabkan jaringan dan sel normal terlibat pada *reactive oxygen species* (ROS), sehingga mengaktifkan onkogen dan menimbulkan kerusakan mutasi pada gen supresor tumor yang utama. Setelah mengalami transformasi keganasan, sel-sel ini merangsang peradangan lokal disebabkan oleh sekresi dan penarikan faktor pro inflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, dan TNF alpha, yang memicu mutasi dan onkogenesis lebih lanjut. (Biswas et al., 2021)

Perubahan nilai neutrofil dan / atau limfosit dalam darah perifer adalah penanda alternatif penting inflamasi sistemik dan reaksi imun pada kanker. Polymorphonuclear neutrophils adalah leukosit yang diproduksi sebagai respons terhadap inflamasi sistemik dan memfasilitasi onkogenesis dengan secara langsung dan tidak langsung menginduksi proliferasi tumor dan metastasis. PMN diaktifkan sebagai respons terhadap aktivasi berlebihan sitokin hematopoietik, yang menunjukkan keadaan hiperinflamasi yang berkontribusi terhadap angiogenesis tumor dan metastasis yang terlihat pada kanker yang lebih agresif. (Biswas et al., 2021)

Beberapa kesimpulan dari penelitian mencapai konsistensi, namun beberapa tampak bertentangan. Di Indonesia belum ada penelitian khusus mengenai rasio neutrofil limfosit dan kadar *squamous cell carcinoma antigen*

(SCCA) pada kanker paru, khususnya di Makassar. Menarik untuk menyelidiki rasio neutrofil limfosit dan kadar *squamous cell carcinoma antigen* (SCCA) dalam perkembangan kanker paru karena dapat membantu memahami potensi mekanisme yang mendasari pada karsinogenesis. Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti tertarik untuk melakukan penelitian analisis kadar rasio neutrofil limfosit dan *squamous cell carcinoma antigen* (SCCA) serum pada pasien kanker paru. Melalui temuan penelitian ini diharapkan akan memberikan wawasan dan data profil kadar rasio neutrofil limfosit dan *squamous cell carcinoma antigen* (SCCA) pada kanker paru sehingga dapat menjadi dasar untuk penelitian selanjutnya.

1. 2 Rumusan Masalah

“Bagaimana rasio neutrophil limfosit dan kadar squamous cell carcinoma antigen (SCCA) serum pada pasien kanker paru?”

1. 3 Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Mengetahui rasio neutrofil limfosit dan squamous cell carcinoma antigen (SCCA) serum pada pasien kanker paru.

2. Tujuan Khusus

- a. Mengetahui rasio neutrofil limfosit antar stadium pada pasien kanker paru.
- b. Mengetahui kadar Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCCA) serum antar stadium pada pasien kanker paru.
- c. Mengetahui korelasi rasio neutrofil limfosit dengan stadium dan metastase kanker paru
- d. Mengetahui korelasi kadar Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCCA) pada gambaran histopatologi kanker paru.

1. 4 Hipotesis Penelitian

Peningkatan rasio neutrofil limfosit dan peningkatan kadar Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCCA) serum pada pasien kanker paru stadium lanjut dan metastase.

1. 5 Manfaat Penelitian

a. Manfaat Bagi Pengembangan Ilmu

1. Menambah wawasan dan pengetahuan mengenai rasio neutrofil limfosit dan Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCCA) sebagai biomarker tumor pada pasien kanker paru.
2. Dapat dijadikan acuan untuk penelitian dan pengembangan selanjutnya.

b. Manfaat Klinis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran mengenai rasio neutrofil limfosit dan kadar Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCCA) pada pasien kanker paru, serta menjadi bahan pertimbangan bagi para klinisi dalam manajemen kanker paru.

c. Manfaat Bagi Pengembangan Penelitian

Data yang terkumpul dari penelitian ini diharapkan dapat dipakai sebagai bahan literatur atau pertimbangan dan membuka wawasan untuk penelitian lebih lanjut mengenai rasio neutrofil limfosit dan kadar Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCCA) pada pasien kanker paru sebagai marker prognostik pada kanker paru.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2. 1 Kanker Paru

a. Definisi

Kanker paru adalah semua penyakit keganasan di paru, mencakup keganasan yang berasal dari paru sendiri (primer). Dalam pengertian klinik yang dimaksud dengan kanker paru primer adalah tumor ganas yang berasal dari epitel bronkus (karsinoma bronkus / *bronchogenic carcinoma*)(Kementerian Kesehatan RI, 2017). Sel normal dapat berkembang menjadi sel kanker apabila 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* (Forgacs et al., 2001).

Secara histologis, kanker paru diklasifikasikan menjadi dua jenis yaitu *Small Cell Lung Carcinoma* (SCLC) dan Non Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC). Non Small Cell Lung Carcinoma mencakup 75-80% kasus, terdiri dari adenokarsinoma yang mencakup 40% kanker paru dan lebih banyak muncul pada wanita, karsinoma sel skuamosa mencakup 25-30% dari kasus kanker paru serta paling sering terjadi pada pria dan orang tua dan karsinoma sel besar mencakup 10-15% dari seluruh kasus kanker paru (Schabath & Cote, 2019).

b. Epidemiologi

Kanker paru merupakan keganasan yang paling sering didiagnosis secara global selama beberapa dekade terakhir. Data tahun 2018 memperkirakan terdapat 2,1 juta orang didiagnosis sebagai penderita kanker paru baru dan menyumbang 12% dari seluruh jenis kanker di seluruh dunia. Kanker paru menjadi diagnosis kanker yang paling umum yang ditemukan pada pria, sekitar 1,37 juta diagnosis pada tahun 2018, dengan tingkat kejadian tertinggi di Mikronesia (54,1 per 100.000 penduduk), Polinesia (52,0

per 100.000 penduduk), Eropa Tengah dan Timur (49,3 per 100.000 penduduk), dan Asia Timur (47,2 per 100.000 penduduk). Tingkat kejadian kanker paru pada wanita umumnya lebih rendah dibandingkan pria, sekitar lebih dari 725.000 orang diagnosis kanker paru baru pada tahun 2018, angka kejadian tertinggi terjadi di Amerika Utara (30,7 per 100.000 penduduk), Eropa Utara (26,9 per 100.000 penduduk), dan Eropa Barat (25,7 per 100.000 penduduk)(Bray et al., 2018).

Penelitian di Amerika Serikat, kanker paru merupakan kanker paling umum kedua pada pria setelah kanker prostat dan kanker paling umum kedua pada wanita setelah kanker payudara (Bray et al., 2018). Diperkirakan terdapat 228.150 kasus kanker paru baru tahun 2019. Angka kejadian kanker paru pada pria adalah 71,3 per 100.000 dan untuk wanita adalah 52,3 per 100.000. Angka kejadian telah menurun pada laki-laki sejak pertengahan tahun 1980an, namun angka kejadian tidak menurun pada wanita hingga pertengahan tahun 2000an karena perbedaan spesifik jenis kelamin dalam pengambilan dan penghentian merokok. Penurunan insiden terjadi pada dekade terakhir dengan angka penurunan tahun 2011 hingga 2015 hingga hampir 3% per tahun pada pria dan 1,5% per tahun pada wanita. Secara geografis kejadian kanker paru lebih tinggi di Midwest, Timur, dan Selatan dengan tingkat tertinggi diamati di Selatan untuk pria dan Wanita (American Cancer Society, 2019).

Di Indonesia, berdasarkan data GLOBOCAN, kanker paru merupakan penyebab kematian nomor dua setelah kanker payudara, yaitu sebanyak 15.9%. kanker paru merupakan kanker paling banyak yang terjadi pada laki-laki, yaitu 18.2% (25,8 per 100.000 penduduk), sedangkan menempati urutan kelima pada wanita setelah kanker payudara, kanker serviks, kanker kolorektal dan kanker ovarium. Hasil penelitian berbasis rumah sakit dari 100 rumah sakit di Jakarta menunjukkan bahwa kanker paru merupakan kasus terbanyak pada laki-laki dan urutan ke empat pada perempuan, dan merupakan penyebab kematian utama pada laki-laki dan perempuan(Kementerian Kesehatan RI, 2017, Sung et al., 2021).

c. Etiologi

Secara umum merokok adalah penyebab utama kanker paru, namun terdapat juga beberapa faktor yang dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker ini. Etiologi NSCLC dikategorikan lebih lanjut menjadi faktor risiko yang tidak dapat dihindari dan dapat dihindari. Faktor risiko yang paling sering dikemukakan pada NSCLC adalah penggunaan tembakau inhalasi. Penyebab lain kanker paru termasuk penggunaan alkohol, paparan lingkungan terhadap asap rokok, asbes, radon, arsenik, kromium, nikel, serta paparan radiasi pengion, dan hidrokarbon aromatik polisiklik. Terapi radiasi juga dapat menyebabkan kanker paru primer ketika digunakan untuk pengobatan keganasan lain seperti kanker payudara dan limfoma Hodgkin. Pasien dengan fibrosis paru telah ditemukan memiliki peningkatan sekitar tujuh kali lipat dalam risiko terkena kanker paru dan terbukti independen dari penggunaan tembakau (Clark & Alsubait, 2022).

a. Faktor resiko tidak dapat dihindari

Faktor resiko kanker paru yang tidak dapat di hindari antara lain usia, jenis kelamin dan genetik. Usia merupakan faktor resiko penting terjadinya kanker paru. Hal ini disebabkan karena semakin lama maka semakin banyak terpajan faktor resiko serta kemampuan memperbaiki sel yang semakin menurun. Insiden kanker paruberdasarkan spesifik usia mengalami peningkatan tajam pada usia 45-49 tahun (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Insiden kanker paru berdasarkan GLOBOCAN 2020 lebih banyak terjadi pada pria dibandingkan perempuan. Pria secara historis telah mengalami insidens kanker paru yang lebih tinggi dibandingwanita, 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 sebagai perokok pasif. Beberapa penelitian kohort skala besar, tidak menemukan hubungan antara jenis kelamin dan risiko kanker paru (Sung et al., 2021a).

Faktor genetik juga turut mempengaruhi seseorang beresiko kanker. Orang yang memiliki keluarga menderita kanker mempunyai risiko yang lebih tinggi untuk mendapatkan kanker. Studi epidemiologi

menunjukkan peningkatan risiko 2,5 kali lipat yang disebabkan riwayat keluarga kanker paru. 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 (Kanwal et al., 2017).

b. Faktor resiko dapat dihindari

Faktor resiko kanker paru yang dapat di hindari antara lain merokok, radiasi, paparan lingkungan dan infeksi. Diperkirakan 90% kasus kanker disebabkan oleh kebiasaan merokok karena banyaknya karsinogen yang terdapat dalam asap tembakau, paparan primer atau sekunder meningkatkan resiko yang sebanding dengan jumlah paparan (Dela Cruz, 2011). Molekul penting yang terlibat dalam terjadinya kanker paru adalah *polycyclic aromatic hydrocarbons* (PAH), senyawa yang terdapat dalam asap tembakau, knalpot diesel, makanan yang terpapar asap serta partikelnya (Stading et al., 2021).

Metabolit reaktif yang diturunkan PAH merupakan kontributor yang signifikan terhadap perkembangan kanker paru. Pembentukan metabolit reaktif memerlukan metabolisme induk PAH induk *cytochrome P4501A1 / 1B1* (CYP1A1 / 1B1) dan enzim *epoksida hidrolase*. Metabolit reaktif kemudian bereaksi dengan DNA untuk membentuk adisi DNA, yang berkontribusi terhadap mutasi gen kunci, seperti gen penekan tumor, p53 dan terkait dengan karsinogenesis paru. Paparan PAH juga menyebabkan upregulasi transkripsi CYP1A1 dengan mengikat *aryl hydrocarbon receptor* (AHR) dan memunculkan transkripsi promotor CYP1A1, yang terdiri dari *xenobiotic-responsive elements* (XREs). Sementara CYP1A1 / 1B1 hati dan paru memetabolisme PAH menjadi metabolit DNA-reaktif, CYP1A2 hati dapat melindungi terhadap perkembangan tumor paru dengan menekan enzim CYP1A1 hati dan paru-paru. Enzim CYP1A2 memainkan peran penting dalam induksi berkelanjutan CYP1A1 hati.

Paparan PAH selanjutnya berkontribusi pada karsinogenesis paru dengan menghasilkan perubahan epigenetik. Metilasi DNA, modifikasi histon, aktivasi *long interspersed nuclear elemen 1* (LINE-1), dan *non-coding ribonucleic acid* (ncRNA), khususnya perubahan *microRNA* (miRNA) seluruhnya dapat diinduksi oleh paparan PAH. Hubungan antara pembentukan metabolit reaktif enzimatik yang diinduksi PAH dan perubahan epigenetik memerlukan eksplorasi dan penelitian lebih lanjut (Stading et al., 2021).

Perokok aktif memiliki resiko 20 kali lebih besar terkena kanker paru dibandingkan dengan bukan perokok, sedangkan perokok pasif (*secondhand smoke*) memiliki resiko 20-30% lebih besar terkena kanker paru dibandingkan bukan perokok. *Second-hand Smoke*, berasal dari pembakaran produk tembakau seperti rokok, cerutu atau pipa. Asap yang dihembuskan oleh orang yang merokok orang disekitar akan menjadi perokok pasif dan mejadi faktor resiko kanker paru (Zhang et al., 2023).

Faktor polutan yang berasal dari lingkungan seperti gas radon dan asbestos juga dikaitkan dengan kejadian kanker paru. Risiko tinggi pada pria yang merokok dan diperparah dengan paparan karsinogen lain, seperti asbes. Paparan asbes menghasilkan risiko serius dan dapat berkembang menjadi mesothelioma dan kanker paru. Paparan asbes di tempat kerja meningkatkan risiko kanker paru bergantung pada dosis dan jenis serat asbes, namun data histopatologi dan penyelidikan hubungan antara asbes dan kanker belum cukup banyak diperoleh (Uguen et al., 2017).

Radon merupakan faktor risiko utama kanker paru pada non-perokok dan yang kedua pada pasien merokok. Di Eropa terdapat beberapa daerah rawan radon, namun kebijakan peraturan dapat bervariasi antar negara. Radon menyebabkan kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA) dan ketidakstabilan genom tumor yang tinggi, namun mekanisme karsinogenesis yang tepat pada kanker paru masih belum diketahui. Mekanisme molekuler KPKBSK lebih sering dijelaskan pada pasien non-perokok, hubungan potensial antara

paparan radon dan pengendali onkogen KPKBSK telah sering diutarakan (Riudavets et al., 2022).

Pasien yang pernah menjalani terapi radiasi terus menerus di dada untuk kanker lain memiliki risiko lebih tinggi untuk mengalami kanker paru, terutama jika merokok. Contohnya termasuk orang yang pernah dirawat karena penyakit (ACS, 2019). Penyakit paru kronis terutama penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) juga dikaitkan dengan peningkatan risiko kanker paru terutama pada pria. Beberapa penelitian menyatakan prevalensi PPOK pada kanker paru yang baru didiagnosis 6 kali lipat lebih besar dibanding pada perokok. Hasil tersebut menunjukkan bahwa PPOK merupakan faktor risiko independen yang penting. Penyakit paru obstruktif kronik ditandai dengan peradangan kronis, kemungkinan berkembang menjadi kanker paru meningkat jika protein C-reaktif lebih besar dari 3 mg/L dibandingkan dengan pasien dengan kadar yang lebih rendah (<1 mg/L) (Durham & Adcock, 2015).

c. Klasifikasi kanker paru

Terdapat dua sub klasifikasi untuk kanker paru primer yaitu Small Cell Lung Cancer (SCLC) dan *Non Small Cell Lung Cancer* (NSCLC). Tipe NSCLC mencakup karsinoma epidermoid / karsinoma sel skuamous, adenokarsinoma tumor dan karsinoma sel besar. Karsinoma epidemoid / karsinoma sel skuamous jumlah sekitar 30-40% dari kanker paru primer dan sering terlokalisasi di tengah atau cabang bronkus segmental. Kanker dengan lokasi di perifer, kavitas dapat terbentuk di jaringan paru, berhubungan erat dengan rokok, berkembang lambat, kurang invasif, metastasis terbatas 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. Jenis kanker ini tumbuh umumnya di daerah pusat sekitar bronkus utama dalam pengaturan bertingkat atau pseudoductal. 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 adenokarsinoma juga didapati pada kelenjar paru yang menghasilkan mukus dan terkadang

dikaitkan dengan paparan asbestos. Tipe dominan pada non-perokok dan sering pada wanita, sering timbul pada fibrotik paru. Karsinoma sel besar terletak di perifer, lesi subpleura dengan nekrotik, massa tumor lebih besar dari pada adenokarsinoma, berkembang lambat dan prognosis buruk dan jenis yang paling jarang ditemukan dari NSCLC (Gridelli et al., 2015,).

Tipe SCLC cenderung menyebar lebih cepat dibandingkan NSCLC, namun juga lebih jarang terjadi, meliputi sekitar 15% dari seluruh kanker paru. Jenis ini sangat terkait dengan merokok. Tipe NSCLC sering bermetastasis dengan cepat menuju banyak lokasi dan ditemukan selama tahap akhir. Kanker ini memiliki penampilan sel tertentu di bawah mikroskop, sel-sel yang lebih kecil dari sel KPKBSK. (Gridelli et al., 2015,)

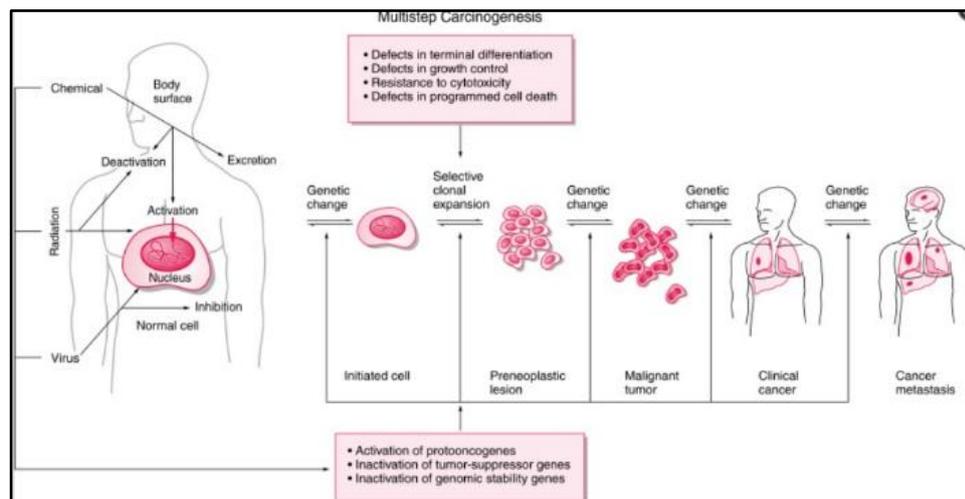
d. Patogenesis

Proses terbentuknya kanker dapat dibedakan menjadi empat tahap, yaitu inisiasi tumor, *tumor promotion*, *malignant conversion*, dan *tumor progression* (Gambar 1) (Kufe, 2005). Proses tersebut membutuhkan peran faktor lingkungan, seperti paparan kronis zat karsinogenik dari luar tubuh. Inisiasi tumor terjadi akibat kerusakan genetik ireversibel pada sel normal. Karsinogen maupun jejas kronis dapat menyebabkan kelainan atau perubahan struktur DNA yang akhirnya menyebabkan mutasi selama proses sintesis DNA. Perubahan dan gangguan pada struktur DNA kemudian mengaktifasi gen proto-onkogen atau menginaktivasi gen tumor (Gambar 1) (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Tumor promotion yang merupakan proliferasi awal klon sel tertentu yang sebelumnya telah terinisiasi (*clonal expansion*). Semakin sering sel membelah, maka kemungkinan untuk terjadi mutasi juga semakin besar dan terakumulasi sehingga sel-sel tersebut menjadi ganas. Kumpulan sel itu disebut lesi preneoplastik. *Malignant conversion* (perubahan menjadi ganas) adalah kerusakan atau perubahan genetik yang terus berlanjut akan menyebabkan lesi preneoplastik berubah menjadi ganas (Kementerian Kesehatan RI, 2018) .

Malignant conversion merupakan transformasi sel preneoplastik menjadi kelompok sel yang memiliki fenotip ganas, seperti proliferasi berlebihan dan tidak terkendali, tidak lagi membutuhkan hormon pertumbuhan, atau kemampuan untuk menghindari dari proses apoptosis.

Proses tersebut dimediasi aktivasi gen proto-onkogen maupun inaktivasi gen *tumor suppressor* yang berlebihan dan tidak terkendali. Tahap terakhir, *tumor progression* (perkembangan lanjut), menunjukkan bahwa sel-sel tersebut telah menjadi berfenotip ganas dan memiliki kecenderungan untuk lebih agresif seiring waktu. Contohnya adalah mulai terjadi *angiogenesis*, proses invasi, dan infiltrasi ke jaringan sekitar, lalu akhirnya terjadi metastasis ke jaringan lain (Kementerian Kesehatan RI, 2018).



Gambar 1. *Multistage chemical carcinogenesis*
(Sumber: Kufe, 2005)

Paru-paru adalah organ kompleks yang terdiri dari berbagai jenis sel yang berfungsi mendukung pertukaran gas. Saluran nafas terdiri dari membran alveolar yang sangat tipis. Partikel inhalasi besar dibersihkan oleh mekanisme aksi silia di saluran udara yang lebih besar, sedangkan agen infeksi dihilangkan oleh sel-sel imun dan fagositik. Sel penghasil mukus dan sel neuroendokrin juga berperan dalam mempertahankan fungsi pertukaran gas. Komunitas sel yang kompleks dapat mengalami akumulasi adaptasi sel otonom dan lingkungan mikro yang mengubah keseimbangan pembelahan dan kematian sel dan memungkinkan penghindaran pengenalan kekebalan, yang menyebabkan kanker. Akumulasi perubahan regulasi yang menyebabkan kanker dapat timbul dari paparan asap tembakau selama bertahun-tahun, mengakibatkan kerusakan struktural yang bermanifestasi sebagai penyakit paru obstruktif kronik dan emfisema (Gridelli et al., 2015).

Paparan asap dapat menyebabkan serangkaian perubahan morfologis epitel bronkial yang berkembang dari hiperplasia sel basal menjadi metaplasia, displasia parah menjadi karsinoma in situ dan akhirnya berubah menjadi karsinoma nyata. Serangkaian perubahan tersebut terutama terkait dengan subtipe skuamosa pada NSCLC. Adenokarsinoma juga dapat muncul pada paparan karsinogen berat dan kerusakan di paru-paru yang mendasarinya. Perkembangan adenokarsinoma dikaitkan dengan lesi premaligna yang kurang berkarakteristik baik yang disebut *hiperplasia adenomatous atipikal*. Konsep baru untuk adenokarsinoma soliter kecil diperkenalkan seperti adenokarsinoma insitu dengan pertumbuhan tumor murni dan adenokarsinoma invasif minimal dengan pertumbuhan tumor dominan dengan invasi ≤ 5 mm (Gridelli et al., 2015).

a. Perubahan Genetik

Berbagai macam kanker paru dengan karakteristik berbeda, mulai dari NSCLC yang relatif lamban dan dapat direseksi dengan pembedahan hingga NSCLC yang sangat agresif dan bermetastasis luas. Identifikasi mutasi *driver* onkogen dalam tumor sangat penting dalam memahami perbedaan kanker paru. Mutasi genetik yang didapat pada kinase menghasilkan pensinyalan utama dan pada sel yang rentan mengarah pada transformasi onkogenik yang hampir tidak bergantung pada perubahan lain. Onkogen yang terlibat dalam pembentukan NSCLC mengaktifkan mutasi pada gen *Epidermal Growth Factor Receptors* (EGFR) dan translokasi dari gen *anaplastic limfoma kinase* (ALK). Translokasi domain ALK di bawah kendali urutan 5' dan elemen promotor dari beberapa penunjang lain, paling sering *Echinoderm Microtubule Associated Protein-Like 4* (EMAP4; dikodekan oleh EMAL4) dan *Kinesin 1 Heavy Chain* (UKHC; disandikan oleh KIF5B) (Gridelli et al., 2015; Rangachari et al., 2017).

Tumor paru pada perokok aktif memiliki jumlah perubahan somatik tertinggi, hingga sepuluh mutasi per megabase. Tumor dari non-perokok memiliki sekitar sepersepuluh jumlah mutasi somatik dari perokok. Kelainan *driver* gen EGFR dan ALK terutama terjadi pada adenokarsinoma (10-60%), dengan variasi yang terutama oleh kebiasaan merokok (lebih sering dibandingkan non-perokok). Variasi

tersebut meluas ke wilayah geografis; prevalensi kelainan tersebut lebih rendah pada orang kulit putih keturunan Eropa (10%) dan keturunan Asia (60%) karena alasan yang belum jelas. Beberapa terapi target dikembangkan untuk mengendalikan gen tumor EGFR dan ALK, yang memiliki tingkat respons fraksional yang sangat tinggi (Gridelli et al., 2015; Rangachari et al., 2017).

Mutasi memiliki prinsip berbeda, yang paling umum mutasi EGFR adalah penghapusan ekson 19 (E746-A750), dan ekson 21 (L858R) dan substitusi ekson 18 (G719C, G719S, G719A), yang semuanya responsif terhadap terapi. Mutasi dengan penyisipan ekson 20 yang merupakan penggerak mutasi, namun tidak dapat dihambat oleh terapi apa pun saat ini dan mengakibatkan tumor menjadi resistensi terhadap terapi target, namun mekanisme terjadinya resistensi belum sepenuhnya dipahami. Mutasi resistensi EGFR paling umum yang muncul di kanker paru mutasi T790M (juga pada ekson 20) (Harrison et al., 2020).

b. Heterogenitas Intratumoral

Tumor paru bersifat heterogen, dengan kelainan genetik yang beragam antara tumor asal dan metastasisnya. *Driver* mutasi terjadi pada awal perkembangan tumor dan hadir serupa diseluruh sel tumor (mutasi trunkal). *Branch mutation* terjadi sebaliknya, terbatas pada subklon tertentu dalam satu tumor, menyebabkan heterogenitas intratumoral yang cukup besar. *Branch mutation* dapat terjadi awal atau akhir perkembangan tumor dan mungkin menjadi penyebab terjadinya resistensi terhadap terapi, cabang cabang tersebut dapat memiliki pola substitusi nukleotida yang berbeda, dari pola transversal tipikal pada kanker terkait merokok hingga pola transisi karakteristik tumor dengan ekspresi berlebih *apolipoprotein B mRNA editing enzyme, catalytic polypeptide* (APOBEC) cytidine deaminase. Keluarga enzim APOBEC dapat mendeaminasi sitosin menjadi guanin atau timin, terutama ketika sitosin mengikuti timin. Deaminasi menghasilkan mutagenesis yang dimediasi non-karsinogen dan berkontribusi pada evolusi tumor (Passaro et al., 2020).

c. Perubahan Stroma

Tidak ada tumor yang dapat tumbuh tanpa inang, sehingga tumor mengeluarkan faktor untuk menghasilkan lingkungan yang kondusif bagi pertumbuhan dan metastasis. Sel-sel tumor mengsekresikan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) untuk memastikan suplai darah yang memadai. Faktor-faktor lain yang disekresikan untuk pertumbuhan kondusif termasuk *fibroblast growth factors*, *platelet-derived growth factor*, *hepatocyte growth factor* (HGF) dan *sonic hedgehog* (SHH) (Gridelli et al., 2015).

d. Penghindaran Kekebalan

Tumor harus memperoleh perubahan genetik yang melindunginya dari respons imun yang efektif. Penghindaran kekebalan dapat dicapai dengan menyembunyikan neoantigen yang diinduksi perubahan struktural dari sel T sitotoksik, seperti mutasi atau penghapusan pada gen yang mengkode kelas I. MHC19, β 2-mikroglobulin42, pengangkut peptida TAP43 atau faktor lain yang terlibat dalam presentasi antigen. Beberapa data mendukung bahwa perubahan struktural ini terjadi bersamaan dengan mutase TP53. Urutan peptida unik yang timbul dari mutase TP53 menunjukkan korelasi negatif yang signifikan dengan urutan pengikatan optimal yang diprediksi untuk MHC kelas I pasien. Sebagian besar tumor menghindari pengenalan dan eliminasi kekebalan dengan subversi sinyal pengaturan normal, termasuk sumbu CD80, CD86 dan *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4* (CTLA4), yang terlibat dalam priming sel T, dan protein *programmed cell death 1* (PD1) dan *programmed death ligan 1* (PDL1), yang terlibat dalam kematian sel T45. Jenis KPKBSK menunjukkan ekspresi PDL1 yang diregulasi, yang berikatan dengan PD1 sehingga menonaktifkan limfosit T yang mengekspresikan PD1 (Gridelli et al., 2015).

e. Diagnosis

Proses penegakan diagnostik kanker paru dimulai saat pasien mengenali gejala dan tanda. Setelah lesi ditemukan dengan teknik pencitraan, langkah selanjutnya adalah memilih teknik yang tepat untuk mendapatkan sampel biopsi dan mengkonfirmasi diagnosis dengan

histopatologi (Gridelli et al., 2015). Telah dilakukan beberapa uji coba yang mempelajari foto toraks dan analisis sitologi sputum untuk mendeteksi kanker paru. Program *Mayo Lung* dan uji coba *Johns Hopkins* dirancang untuk mengevaluasi apakah pemeriksaan foto toraks dan sitologi sputum akan meningkatkan deteksi dini pada kanker paru dan mengurangi mortalitas pada individu yang berisiko tinggi. Kedua studi ini menunjukkan deteksi dini pada kanker paru dengan metode skrining kohort, meskipun keduanya gagal menunjukkan penurunan mortalitas dari kasus kanker paru (Joseph & Rotty, 2020).

a. Anamnesis

Gambaran klinik penyakit kanker paru tidak banyak berbeda dari penyakit paru lainnya, terdiri dari keluhan subjektif dan gejala obyektif. Anamnesis yang sering ditemukan pada 75% pasien dengan kanker paru antara lain batuk-batuk dengan / tanpa dahak (dahak putih, dapat juga purulen), batuk darah, sesak napas, suara serak, sakit dada, sulit / sakit menelan dan benjolan di pangkal leher. Gejala lain termasuk kongesti vena di thorak 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 (De Leyn et al., 2014).

b. Pemeriksaan Fisis

Pemeriksaan fisis umum juga menjadi suatu parameter untuk menentukan prognosis penyakit, indikasi untuk menentukan jenis terapi, dan agresivitas pengobatan. 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. Tampilan umum menjadi suatu parameter untuk menentukan prognosis penyakit, indikasi untuk menentukan jenis terapi dan agresivitas pengobatan yang dijelaskan dalam tabel 1. (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Tabel 1 Pembagian tampilan umum berdasarkan skor Karnofsky dan WHO

No	Karnofsky	WHO	Batasan
1	90-100	0	Aktivitas normal
2	80-70	1	Ada keluhan, tapi masih aktif, dapat mengurus diri sendiri
3	50-60	2	Cukup aktif; namun kadang memerlukan bantuan
4	30-40	3	Kurang aktif, perlu perawatan
5	10-20	4	Tidak dapat meninggalkan tempat tidur, perlu di rawat di Rumah Sakit
6	0-10	-	Tidak sadar

c. Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan rontgen dada posterolateral dan lateral biasanya merupakan tes pencitraan pertama yang dilakukan pada pasien yang memiliki gejala, namun hasilnya normal pada 4% pasien dengan kanker paru. Seluruh pasien yang dicurigai secara klinis dan radiologis memiliki tumor paru harus menjalani *Computed Tomography Scan* (CT scan) dada dan abdomen bagian atas yang dengan kontras. Pemeriksaan CT scan dada akan menggambarkan ukuran, bentuk lesi, lokasi dan hubungannya dengan struktur jaringan sekitar, seperti pembuluh darah, jantung dan dinding dada. CT scan juga sangat berperan penting dalam penilaian mediastinum dalam penentuan stadium yang tepat (Spiro & Gould, 2007).

Kanker paru umumnya bermetastasis ke otak, sehingga penilaian otak juga diperlukan. Pencitraan otak harus dilakukan pada pasien dengan kanker paru stadium awal yang memenuhi syarat untuk operasi pada lesi paru-paru. Pemeriksaan *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) lebih sensitif daripada CT pada pemindaian otak dan mengidentifikasi lesi yang lebih banyak dan lebih kecil. Seperti halnya CT, *18-fluorodeoxyglucose* (FDG), *Positron Emission Tomography* (PET) juga digunakan untuk memberikan informasi mengenai sifat

metabolik tumor paru dan kemungkinan lesi terkait invasi limfonodal atau metastasis. Keterbatasan pemindaian PET adalah tidak dapat menentukan ukuran lesi dan lesi positif memerlukan konfirmasi histologis (Antoch et al., 2003; Silvestri et al., 2003).

d. Pemeriksaan Tumor Marker

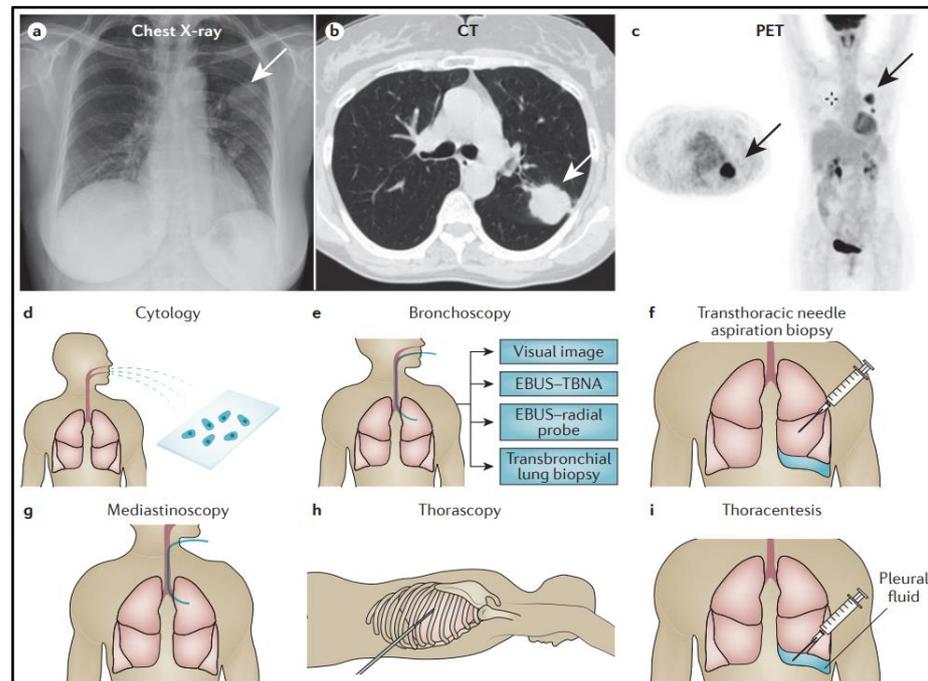
Tumor marker yang paling sering digunakan pada kanker paru adalah *neuron specific enolase* (NSE), *carcinoembryonic antigen* (CEA), *cytokeratin 19 fragments* (CYFRA 21-), *squamous cell carcinoma antigen* (SCCA), dan *cancer antigen-125* (CA-125). Tumor marker umum lainnya juga meningkat pada KPKBSK, termasuk CA125, *carbohydrate antigens 15-3* (CA15-3), *carbohydrate antigens 19-9* (CA19-9), dan *carbohydrate antigens 72-4* (CA 72-4). Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa kadar tumor marker berkorelasi dengan jenis patologis, jaringan primer, metastasis kelenjar getah bening dan metastasis jauh. Kombinasi tumor marker dapat meningkatkan akurasi diagnostik NSCLC (Chen et al., 2018).

e. Pemeriksaan Bronkoskopi

Pemeriksaan bronkoskopi fleksibel adalah pendekatan yang direkomendasikan pada pasien yang diduga memiliki tumor paru yang terletak di bagian tengah. Keunggulan lain bronkoskopi dibandingkan teknik pencitraan lainnya adalah spesimen diagnostik dapat diperoleh secara bersamaan menggunakan forsep biopsi. 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. *Endobronchial ultrasonography* (EBUS) dan *transbronchial needle aspiration* (TBNA) diindikasikan untuk pengambilan sampel massa peribronkial, pembesaran kelenjar getah bening mediastinum atau hilus dan tumor mediastinum lainnya. Kedua metode tersebut kurang invasif dalam menentukan stadium dan mendiagnosis kanker paru dibandingkan mediastinoskopi, namun 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.

Nodul paru perifer dapat didiagnosis secara endoskopi dengan biopsi paru transbronkial atau, lebih jarang, dengan aspirasi jarum transbronkial. Hasil diagnostik biopsi paru transbronkial pada lesi perifer bervariasi tergantung pada morfologi dan ukuran lesi. Penggunaan miniature *ultrasound probes* (dikenal sebagai probe EBUS radial) terbukti meningkatkan akurasi diagnostik biopsi paru transbronkial (Hubers et al., 2013; Nakajima & Yasufuku, 2011).

Mediastinoscopi, parasternal mediastinotomi dan *extended cervical spine* mediastinoscopi dapat digunakan untuk mendiagnosis tahap lesi ketika pendekatan yang kurang invasif gagal dilakukan. Teknik eksplorasi bedah mediastinum tersebut mengambil jaringan untuk diagnosis histologis dan informasi mengenai status nodal mediastinum (penyakit N2 atau N3) dan invasi mediastinum langsung dari tumor primer (penyakit T4) (Gridelli et al., 2015). Torasentesis dan analisis sitopatologis cairan pleura harus dilakukan pada semua pasien dengan kanker paru yang dikonfirmasi atau dicurigai dengan efusi pleura. Jika dua prosedur thoracentesis negatif, torakoskopi dianjurkan untuk menyingkirkan keterlibatan pleura (De Leyn et al., 2014).



Gambar 2. Penegakan Diagnosis Tumor Paru.

a. Rontgen dada; b. CT scan; c. Scan Positron Emission Tomography (PET) menunjukkan tumor paru (Panah); d-i. Representasi skematis dari berbagai teknik yang digunakan untuk mendapatkan spesimen tumor. EBUS, Endobronchial Ultrasonography; TBNA, Transbronchial Needle Aspiration. (Sumber: (Gridelli et al., 2015).

f. Pemeriksaan Sitologi Sputum

Pemeriksaan menggunakan sampel dahak untuk pemeriksaan sitologi dapat diperoleh secara spontan atau dengan stimulasi dengan *nebulized saline*. Sensitivitas dan spesifisitas rata-rata untuk mendeteksi kanker paru masing-masing adalah 0,66 dan 0,99, memberikan nilai diagnostik yang tinggi pada pasien dengan penyakit paru obstruktif kronik atau dengan hemoptisis (Hubers et al., 2013).

g. 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 *Transbronchial Needle Aspiration* (TBNA), *Transbronchial Lung Biopsy* (TBLB), *Transthoracic Biopsy* (TTB). Biopsi jarum halus dapat dilakukan bila terdapat pembesaran kelenjar getah bening atau teraba massa yang dapat terlihat superfisial, punksi dan biopsi pleura harus dilakukan jika ada

efusi pleura, torakoskopi medik dan sitologi sputum (Kementerian Kesehatan RI, 2017).

Lebih dari 90% seluruh tumor kanker primer timbul pada jaringan epitel bronkial. Kanker berkumpul sehingga disebut bronkogenik karsinoma. Kanker paru diklasifikasikan sesuai dengan tipe histologi sel antara lain SCLC dan NSCLC. Tipe NSCLC memiliki ciri lokasi tumor ditengah-tengah, berkembang cepat, sering berbentuk maligna, bermetastasis melalui limfe dan sistem sirkulasi. Berhubungan dengan sindrom paraneoplastik. Prognosis jelek, dapat bertahan hidup biasanya tidak lebih dari 2 tahun dengan pengobatan (Dela Cruz, 2011).

Kanker paru menggunakan staging berdasarkan sistem Tumor, Node, Metastasis (TNM) dari *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) versi 8 tahun 2016 untuk (Detterbeck et al., 2017).

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.
T0	Tidak tampak lesi atau tumor primer
Tis	Karsinoma in situ
T1	Tumor ≤ 3 cm pada dimensi terbesar, dikelilingi oleh paru atau pleura visceralis dan tak ada bukti-bukti adanya invasi proksimal dari bronkus
- T1a(mi)	dalam lobus pada bronkoskopi
- T1a	Adenocarcinoma invasi minimal
- T1b	Tumor ≤ 1 cm
- T1c	Tumor > 1 cm tapi ≤ 2 cm Tumor > 2 tapi ≤ 3 cm
T2	Tumor > 3 cm tapi ≤ 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, ≥ 2 cm distal dari karina. Setiap atelektasis atau pneumonia obstruktif yang menyertai, harus melibatkan kurang dari sebelah paru dan tidak ada efusi pleura.
- T2a
 - T2b
- Tumor > 3 cm tapi ≤ 4 cm
- Tumor > 4 cm tapi ≤ 5 cm
- T3 Tumor > 5 cm tapi ≤ 7 cm atau dengan ukuran berapa pun, langsung membesar dan menyebar ke struktur di sekitarnya seperti dinding dada (termasuk tumor sulkus superior), pleura parietal, pericardium, saraf prenikus, nodul pada lobus yang sama dengan tumor primer.
- T4 Tumor > 7 cm atau tumor dari berbagai ukuran yang menyerang salah satu dari berikut: diafragma, mediastinum, jantung, pembuluh darah besar, trakea, saraf laringeal rekuren, esofagus, tubuh vetebral, carina; tumor terpisah nodul dalam lobus ipsilateral yang berbeda.

N = Nodus Limfe

- Nx Kelenjar getah bening regional tidak dapat dinilai
- N0 Tidak ada metastasis kelenjar getah bening
- N1 Metastasis nodus perifer, intrapulmoner atau hilus ipsilateral
- N2 Mediastinum ipsilateral (atas, aortico-pulmonary, bawah), metastasis nodus subcarinal
- N3 Metastasis kelenjar getah bening supraklavikula/skalen ipsilateral atau kontralateral atau mediastinum kontralateral, hilar/interlobar, atau metastasis kelenjar perifer

M = Metastasis

M0	bukti adanya metastasis jauh
M1a	Metastasis intratoraks, efusi pleura, efusi perikardial, nodul paru kontralateral/nodul pleura
M1b	Metastasis ekstratoraks tunggal pada satu organ
M1c	Metastasis ekstratoraks multipel

Stadium Tumor Node Metastasis (TNM)

Occult Cancer	Tx N0 M0; Kanker primer tidak ditemukan, tidak ada kelenjar getah bening atau metastasis jauh.
Stadium m 0	Tis N0 M0
Stadium m I	- IA1 - T1mi N0 M0 - T1a N0 M0 - IA2 - T1b N0 M0 - IA3 - T1c N0 M0 - IB - T2a N0 M0
Stadium m II	- II B - T2a N0 M0 - II A - T2b N0 M0 - II B - T1a/T1b/T1c N1 M0 - T2a/T2b N1 M0 - T3 N0 M0
Stadium m III	- IIIA - T1a/T2b/T2c N2 M0 - T2a/T2b N2 M0 - T3 N1 M0; - IIIB - T1a/T1b/T1c N3 M0 - T2a/T2b N3 M0 - T3 N2 M0 - T4 N2 M0 - IIIC - T3 N3 M0

		- T4 N3 M0
Stadium	- IVA	- AnyT / AnyN M1a or M1b
IV	- IVB	- AnyT / AnyN M1c

f. Tatalaksana

Tujuan pengobatan kanker di antaranya untuk menyembuhkan dan meningkatkan angka harapan hidup pasien, paliatif untuk mengurangi dampak kanker dan meningkatkan kualitas hidup, rawat rumah (*hospice care*) pada kasus terminal, mengurangi dampak fisik maupun psikologis kanker baik pada pasien maupun keluarga, suportif menunjang pengobatan kuratif paliatif dan terminal seperti pemberian nutrisi, transfusi darah dan komponen darah, *growth factors*, obat anti nyeri, dan obat anti infeksi (Joseph & Rotty, 2020).

Pembagian kanker paru berdasarkan pemeriksaan histopatologi meliputi SCLC dan NSCLC. Terdapat perbedaan fundamental biologis antara SCLC dan NSCLC, sehingga pengobatannya harus dibedakan. Kanker paru jenis karsinoma bukan sel kecil terdiri dari beberapa jenis antara lain karsinoma sel skuamosa (KSS), adenokarsinoma, karsinoma sel besar (KSB), dan jenis lain yang jarang ditemukan. Pilihan pengobatan NSCLC juga sangat tergantung pada stadium penyakit, gambaran umum penderita, komorbiditas, tujuan pengobatan dan *cost-effectiveness*. Modalitas penanganan yang tersedia adalah bedah, radiasi, kemoterapi, terapi target dan terapi kombinasi. Pendekatan penanganan dilakukan secara integrasi (Kementerian Kesehatan RI, 2017)

1. Tindakan Bedah

Modalitas bedah adalah terapi utama untuk sebagian besar KPKBSK, terutama stadium I-II dan stadium IIIA yang masih dapat direseksi setelah kemoterapi neoadjuvan. Jenis pembedahan yang dapat dilakukan adalah lobektomi, segmentektomi dan reseksi sublobaris. Pilihan utama adalah lobektomi yang menghasilkan angka kehidupan yang paling tinggi. Pasien dengan komorbiditas kardiovaskular atau kapasitas paru yang lebih rendah, dilakukan pembedahan segmentektomi dan reseksi sublobaris paru. Saat ini reseksi sublobaris sering dilakukan bersamaan dengan *Video-Assisted Thoracoscopy* (VATS) (Lackey & Donington, 2013).

Intervensi menggunakan bronkoskopi berkembang dalam beberapa tahun terakhir, terutama untuk obstruksi saluran pernapasan sentral (trakea dan bronkus) akibat keganasan dengan saluran bronkial sehat (Kementerian Kesehatan RI, 2017; Lackey & Donington, 2013).

2. Radioterapi

Radioterapi merupakan salah satu modalitas penting dalam tatalaksana kanker paru. Radioterapi dapat berperan di semua stadium NSCLC sebagai terapi kuratif definitif, kuratif neoadjuvan, adjuvan maupun paliatif dalam penatalaksanaannya (Jumeau et al., 2019).

3. Kemoterapi

Kemoterapi dapat diberikan sebagai modalitas neoadjuvan pada stadium dini, atau sebagai adjuvan pasca pembedahan. Terapi adjuvan dapat diberikan pada NSCLC stadium IIA, IIB dan IIIA. Pasien NSCLC dengan stadium lanjut, kemoterapi dapat diberikan dengan tujuan pengobatan jika tampilan umum pasien baik (Karnofsky >60%; WHO 0-2). Manfaat utama kemoterapi adalah sebagai terapi paliatif pada pasien dengan stadium lanjut (NCCN®, 2020).

a. Terapi Target

Terapi target diberikan pada penderita dengan stadium IV NSCLC mutasi EGFR positif yang sensitif terhadap EGFR-TKI. Terapi EGFR-TKI yang tersedia yaitu Gefitinib, Erlotinib atau Afatinib (Wu & Shih, 2018).

b. Terapi Kombinasi

Terapi radiasi dan kemoterapi dapat diberikan pada kasus-kasus tertentu, terutama yang tidak memenuhi syarat untuk menjalani pembedahan. Terapi kombinasi juga dapat diberikan untuk tujuan pengobatan pada pasien dengan keadaan umum baik (Karnofsky >70%) dan penurunan berat badan minimal, serta pasien usia lanjut yang mempunyai komorbiditas berat atau kontraindikasi operasi (NCCN®, 2020).

2 Prognosis

Kanker paru memiliki prognosis yang buruk. Kanker paru menjadi penyebab utama kematian terkait kanker pada pria dan penyebab utama kedua pada wanita di dunia. Lebih dari separuh pasien dengan diagnosis kanker paru meninggal dalam waktu satu tahun setelah diagnosis, dengan kelangsungan hidup 5 tahun kurang dari 18%. Kanker paru juga merupakan penyebab utama kematian terkait kanker pada pria dan wanita di Amerika Serikat (American Cancer Society, 2019).

Data tahun 2018 memperkirakan terdapat 1,8 juta kematian (1,2 juta pada pria dan 576.100 pada wanita), terhitung 1 dari 5 kematian terkait kanker di seluruh dunia. Sebagian besar variasi geografis wilayah dikaitkan dengan pola historis merokok antara pria dan Wanita (Bray et al., 2018; Kristina et al., 2018). Tahun 2019 diperkirakan terjadi sekitar 23,5% dari seluruh jumlah kematian terkait kanker. Angka kematian di kalangan pria adalah 51,6 per 100.000 penduduk dan 34,4 per 100.000 penduduk wanita. Angka kematian terkait kanker paru telah menurun hingga 48% sejak tahun 1990 pada pria dan sebesar 23% sejak tahun 2002 pada wanita karena penurunan kebiasaan merokok. Tahun 2012 hingga 2016, angka kematian turun sekitar 4% per tahun pada pria dan 3% per tahun pada wanita (Schabath & Cote, 2019).

Non small cell lung cancer menyumbang sebagian besar dari seluruh kasus kanker paru, sekitar 40% adenokarsinoma dan karsinoma sel besar meninggal akibat komplikasi torakal, 55% karena ekstra torakal, 15% adenokarsinoma dan karsinoma sel besar bermetastasis ke otak, dan 8-9% meninggal karena kelainan sistem saraf sentral. Rerata harapan hidup pasien dengan tumor metastasis bervariasi, dari 6 bulan sampai dengan 1 tahun, sangat tergantung pada *performance status* (skala Karnofsky), luasnya penyakit, dan adanya penurunan berat badan dalam 6 bulan terakhir. Pencegahan yang paling penting adalah tidak merokok sejak usia dini. Berhenti merokok dapat mengurangi risiko terkena kanker paru (Zappa & Mousa, 2016).

2.2 Rasio Neutrofil Limfosit

a. Definisi Rasio Neutrofil Limfosit

Neutrofil adalah jenis leukosit paling banyak dalam darah manusia dan berjumlah sekitar 70% dari semua leukosit dan lebih dari 10^{11} sel diproduksi setiap hari di sumsum tulang. Neutrofil diketahui memainkan peran penting dalam respon inflamasi akut, dan dalam situasi inflamasi, tingkat produksi meningkat hingga 10 kali dibandingkan dengan tingkat normal. Leukosit merupakan pertama yang direkrut di lokasi peradangan dan dapat melawan patogen melalui beberapa mekanisme. Selain itu, neutrofil dikaitkan dengan berbagai patologi, termasuk tumor dan peradangan kronis. Neutrofil terlibat dalam berbagai proses karsinogenik, seperti inisiasi tumor, pertumbuhan, dan proliferasi, menyebar ke jaringan lain, dan pembentukan pembuluh darah baru di tumor. Inisiasi tumor dapat difasilitasi dengan pelepasan *reactive oxygen species* atau protease. Neutrofil dapat melemahkan sistem kekebalan tubuh dan meningkatkan pertumbuhan tumor. Selain itu, neutrofil dapat menyebabkan penyebaran metastasis dengan menekan fungsi *natural killer* dan menyebabkan ekstrasvasasi sel tumor. (An et al., 2022; Rosales, 2018)

Limfosit adalah subtipe dari leukosit. Limfosit berkembang dan matang di sumsum tulang dan timus, dan berdiferensiasi menjadi sel *natural killer* (sel NK), sel T, dan sel B. Limfosit B dan T terlibat dalam respon imun adaptif, dan sel NK terlibat dalam imun adaptif. Limfosit telah diidentifikasi mempunyai peranan penting dalam melawan progresi tumor. Kepadatan tinggi infiltrasi limfositik di sepanjang margin invasif tumor merupakan faktor prognostik independen untuk meningkatkan kelangsungan hidup. Sebaliknya, defisiensi imun dikaitkan dengan peningkatan frekuensi keganasan tertentu. Pasien immunocompromised, termasuk mereka yang terinfeksi *human immunodeficiency virus* dan mereka yang menerima transplantasi, ditemukan memiliki insiden kanker yang lebih tinggi, terutama kanker terkait infeksi. Selain itu, beberapa penelitian telah mengungkapkan bahwa limfopenia yang diamati pada kanker stadium lanjut, berkorelasi dengan faktor prognostik yang tidak menguntungkan dalam hal kelangsungan *progression-free survival* (PFS) dan *overall survival* (OS). (An et al., 2022)

Rasio neutrofil limfosit didefinisikan sebagai jumlah neutrofil absolut dibagi dengan jumlah limfosit absolut. Beberapa literatur menunjukkan bahwa banyak penelitian telah menggabungkan penanda inflamasi ini untuk memprediksi prognosis tumor. Rasio neutrofil limfosit adalah penanda inflamasi kombinasi yang banyak digunakan. Kondisi rasio neutrofil limfosit tinggi, yaitu, peningkatan kadar neutrofil dan penurunan kadar limfosit, telah disarankan sebagai penanda prognostik yang buruk pada kanker. Rasio neutrofil limfosit ditemukan sebagai penanda yang berguna untuk memprediksi regresi tumor patologis atau respons lengkap patologis. (An et al., 2022)

Selama beberapa tahun terakhir, semakin banyak penelitian telah mengungkapkan keterkaitan antara inflamasi sistemik dan faktor-faktor terkait tumorigenesis, termasuk angiogenesis tumor, perkembangan, invasi dan metastasis. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa inflamasi terkait tumor dapat dideteksi dalam darah perifer sebagai neutrofilia dan / atau limfopenia. Temuan ini menunjukkan bahwa kadar neutrofil dan limfosit dapat berfungsi sebagai faktor gabungan, yang mungkin lebih akurat mencerminkan respons inflamasi, dibandingkan dengan faktor tunggal. Dengan demikian, rasio neutrofil terhadap limfosit telah dikembangkan sebagai indikator inflamasi baru, dan peningkatan rasio neutrofil limfosit dapat dikaitkan dengan prognosis yang buruk. Oleh karena itu, rasio neutrofil limfosit adalah biomarker minimal invasif dan murah yang dapat digunakan untuk memprediksi prognosis di antara pasien dengan kanker paru. (Zhou et al., 2023)

b. Peran Rasio Neutrofil Limfosit pada Kanker

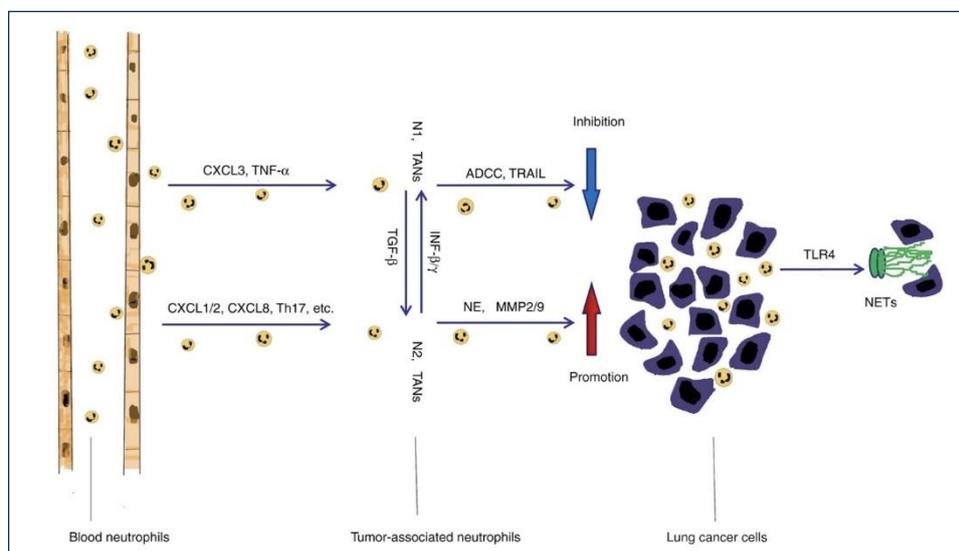
Neutrofil secara khusus mencakup pada *microenvironment* pada fokus tumor primer dibentuk untuk penyebaran dan kolonisasi sel tumor yang luas. Gambaran dari *microenvironment* ini meliputi inflamasi, immunosupresi, angiogenesis, organofilitas, pemrograman ulang dan limfangiogenesis. Sebuah studi awal melaporkan bahwa metastasis kanker paru-paru sangat berkorelasi dengan leukositosis. Telah dilaporkan bahwa *tumor associated neutrofil* (TAN), yang merupakan komponen utama dalam inflamasi terkait tumor, mendukung pertumbuhan sel kanker paru, invasi, angiogenesis dan metastasis sel kanker, dan berhubungan dengan prognosis yang buruk.

peran dan mekanisme TAN dalam perkembangan dan perkembangan kanker paru-paru, serta TAN sebagai target terapi potensial untuk kanker paru. (Zhou et al., 2023)

TAN menginfiltrasi neutrofil dalam tumor. Kemokin yang diproduksi oleh tumor menarik neutrofil dari sirkulasi darah, yang memasuki jaringan tumor melalui dinding pembuluh darah dan kemudian membentuk TAN. Setelah TAN diaktifkan di *microenvironment* tumor, menyebabkan peningkatan kompleksitas lingkungan inflamasi melalui mekanisme yang melibatkan daya tarik leukosit lainnya. TAN mengeluarkan sejumlah besar interleukin8 (IL8), yang meningkatkan kelangsungan hidup neutrofil dan merekrut lebih banyak neutrofil. TAN memiliki peran utama dalam berbagai aspek perkembangan tumor, seperti transformasi maligna, perkembangan tumor, modifikasi matriks ekstraseluler, angiogenesis, migrasi sel dan immunosupresi. TAN memiliki plastisitas fungsional yang tinggi, yang tidak hanya menghambat pertumbuhan kanker tetapi juga merangsang perkembangan kanker. Penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa fenotipe TAN mirip dengan fenotipe makrofag terkait tumor, dengan tipe 'N1' yang menghambat pertumbuhan tumor dan tipe 'N2' yang mendorong pertumbuhan tumor dan metastasis ganas. (Zhou et al., 2023)

Neutrofil N1 dapat memproduksi dan melepaskan mediator sitotoksik seperti reactive oxygen species (ROS) dan myeloperoxidase (MPO), untuk membunuh sel tumor secara langsung atau menghambat proliferasi sel tumor. Neutrofil N1 telah dilaporkan menghambat metastasis tumor dan infiltrasi pada kanker payudara dengan melepaskan ligan kemokin motif CC 2 (CCL2) dan meningkatkan produksi ROS. Namun, neutrofil N2 berpartisipasi dalam proliferasi tumor, invasi dan metastasis melalui sintesis dan sekresi protease. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa neutrofil elastase (NE) N2, matrix metalloproteinase-9 (MMP9) dan MMP2 meningkatkan pertumbuhan tumor dan angiogenesis, yang menghasilkan metastasis jauh. Pada tahap awal perkembangan tumor, TAN terutama bekerja sebagai tipe N1 sebagai anti tumor. Namun, pada tahap akhir perkembangan tumor, TAN terutama berfungsi sebagai tipe N2 dan mempromosikan perkembangan tumor, invasi dan metastasis. (Zhou et al., 2023)

Dilaporkan bahwa tidak ada perbedaan dalam jumlah neutrofil yang memasuki tumor antara tahap awal dan akhir kanker paru pada model tikus. Namun, neutrofil, dalam tahap awal perkembangan tumor, hampir sepenuhnya terletak di dekat tepi tumor dan tahap selanjutnya bahwa neutrofil ditemukan tersebar di antara sel tumor. Selain itu, TAN pada tumor tahap awal menunjukkan meningkatkan sitotoksitas yang lebih besar terhadap sel tumor dengan memproduksi lebih tinggi tingkat tumor necrosis factor (TNF) - α , nitrite oxide (NO) dan hidrogen peroksida (Zhou et al., 2023).



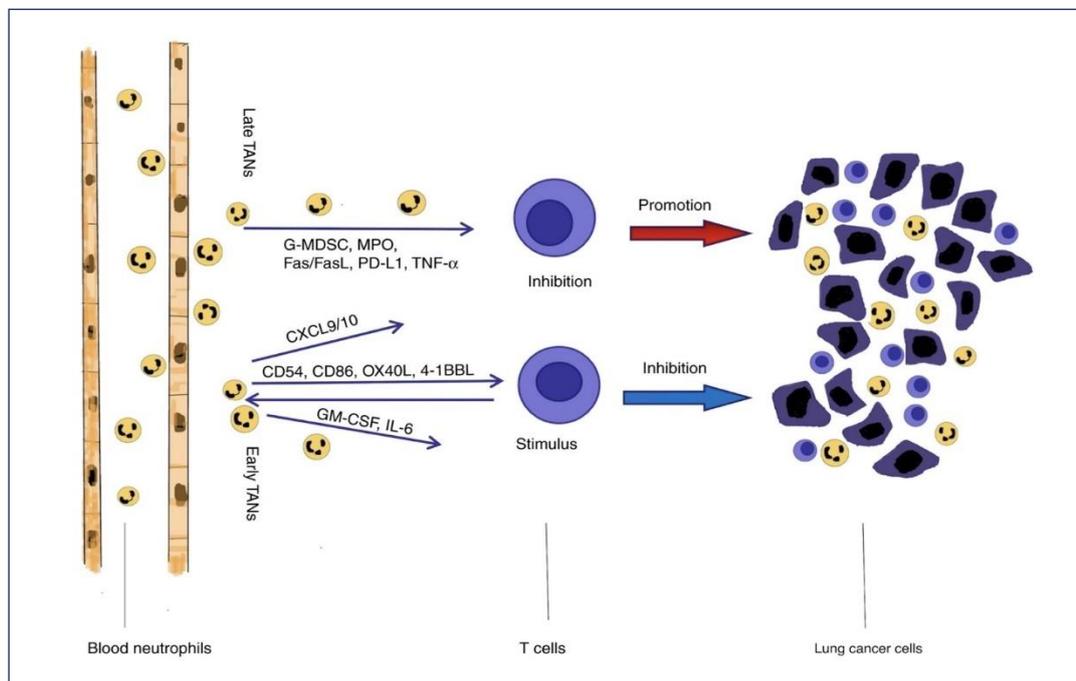
Gambar 3. Sirkulasi neutrofil untuk membentuk TAN (Zhou et al., 2023)

Neutrophilic Extracellular Traps (NETs) dikeluarkan oleh neutrofil sebagai respon patogen ekstraselular biasanya terdiri dari fibrous chromatin dan histone polymerized, MPO dan banyak protein sitoplasma yang mendorong perkembangan dan penularan penyakit. Penelitian sebelumnya telah melaporkan bahwa NET tidak hanya terlibat dalam proses inflamasi, tetapi juga mempromosikan adhesi sel tumor yang bersirkulasi dan terjadinya mikrometastasis. Pada penelitian sebelumnya dilaporkan meningkat secara signifikan pada pasien dengan kanker paru-paru stadium lanjut, yang terkait dengan pementasan TNM, mendukung metastasis dan berkorelasi negatif dengan prognosis (Zhou et al., 2023)

Regulasi TAN pada sel T sebagai pengontrol pertumbuhan tumor. Telah dilaporkan bahwa *granulocyte myeloid inhibitory cells* dapat menghambat proliferasi dan aktivasi sel T CD8+. Peningkatan infiltrasi neutrofil yang

diekspresikan dengan peningkatan kadar MPO, Fas/Fas ligand dan PD-L1 dapat memediasi penghambatan sel T CD4+ dan CD8+. Pada kanker tahap awal TAN tidak immunosupresi, melainkan merangsang respon sel T dan meningkatkan respon imun limfosit T sitotoksik yang mengarah pada penghambatan perkembangan tumor(Zhou et al., 2023).

Pada tahap awal kanker paru-paru, TAN menghasilkan sejumlah besar CD54, CD86, OX40L dan 41BBL, yang merangsang molekul pada permukaan neutrofil melalui interaksi dengan pengaktifan sel T. GM-CSF dan IL6 yang disekresikan dari TAN merangsang aktivasi sel T, dan CXCL9 atau CXCL10 yang diproduksi oleh TAN memfasilitasi penarikan sel T. Peraturan umpan balik positif ini mempromosikan proliferasi / aktivasi sel T, yang menghasilkan penghambatan tumor. Pada kanker paru-paru stadium lanjut, TAN menghasilkan GMDSC, MPO, Fas / FasL, PDL1 dan TNF α , yang menghambat sel T CD4+ dan CD8+, yang menyebabkan perkembangan tumor. (Gambar 4)(Zhou et al., 2023).



Gambar 4. Regulasi TAN pada Limfosit Sel T(Zhou et al., 2023)

Jumlah limfosit yang menginfiltrasi ke dalam tumor dalam jumlah yang rendah dapat meningkatkan kekambuhan atau metastasis. Limfopenia

biasanya menandakan tingkat keparahan proses sel kanker dari sistem imun melalui *tumor-infiltrating lymphocytes* (TIL). Neutrofil meningkatkan aktivitas anti tumor, tetapi juga menekan aktivitas sitolitik sel-sel imun pada tubuh seperti limfosit. (Stefaniuk et al., 2020)

Neutrofilia pada darah tepi dapat menekan aktivitas limfosit dan sel NK dalam melawan sel tumor. Limfosit memediasi respon imun seluler terhadap sel tumor karena dapat menginduksi kematian sel sitotoksik dan mengeluarkan sitokin. Penurunan jumlah limfosit menandakan penurunan pertahanan kekebalan tubuh terhadap tumor. Oleh sebab itu, peningkatan NLR yang disebabkan adanya neutrofilia dan limfopenia menandakan adanya penurunan kekebalan tubuh dan adanya hambatan respon tubuh terhadap keganasan (Li et al., 2023).

Penelitian Yu et al didapatkan nilai *cut off* rasio neutrofil limfosit < 4 dan ≥ 4 , hasil penelitian menegaskan bahwa *cut off* 4 adalah batas nilai yang lebih stabil untuk memprediksi prognosis, karena analisis subkelompok dengan NLR ≥ 4 diprediksi adanya prognosis yang buruk (Yu et al., 2017).

2.3 Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCCA)

a. Definisi Squamous Cell Carcinoma Antigen (SCCA)

Squamous cell carcinoma antigen (SCCA) adalah antigen spesifik tumor yang pertama kali ditemukan oleh Kato dan Torigoe dari jaringan karsinoma sel skuamosa serviks uterus pada tahun 1977 dan dikategorikan sebagai glikoprotein dengan massa molekul 48 kDa. SCCA terdiri dari dua isoform yang sangat homolog, SCCA1 dan SCCA2 juga disebut SERPINB3 dan SERPINB4 masing-masing dan terletak di lengan panjang kromosom 18 (18q21.3). SCCA1 dan SCCA2 juga termasuk dalam golongan serine protease inhibitor (SERPINs) memiliki kadar asam amino yang identik masing-masing sebesar 98% dan 92% dan terdiri dari domain seperti ovalbumin dengan sembilan heliks α dan tiga lembar β antiparalel, dan lingkaran pusat reaktif yang penting untuk mengikat dan menghambat protease target. SCCA1 terutama menghambat protease sistein seperti papain, sementara SCCA2 menghambat protease serin seperti chymo-trypsin. SCCA 1 DAN SCCA2 terutama berada pada sitoplasma, meskipun lokalisasi

subeseluler terdapat pada sitosol, nukleus, membran plasma dan lisosom.(Zhu, 2022)

Kedua isoform yang merupakan protein sitoplasma diekspresikan pada epitel skuamosa normal dan kanker pada serviks, lidah, tonsil, esofagus, dan vagina. Selain itu, mRNA dari SCCA terdeteksi pada lapisan basal dan subbasal. Kadarnya juga meningkat pada darah pasien dengan SCC, misalnya pada serviks, paru, serta kepala dan leher. Kadar SCCA juga terbukti berkorelasi dengan stadium tumor pada semua jenis SCC, termasuk pada SCC paru-paru, kepala dan leher, SCCA1 dan SCCA2 diekspresikan bersama pada tumor yang berdiferensiasi sedang dan baik. Oleh karena itu, untuk sensitivitas klinis yang optimal, tes harus mampu mendeteksi SCCA1 dan SCCA2 untuk menentukan total SCCA yang ada. pemeriksaan yang tersedia saat ini tidak dapat membedakan kedua isoform dengan metode ini, karena tidak digunakan untuk tujuan khusus ini. (Fu et al., 2019; Holdenrieder et al., 2018)

Komponen SCCA terlibat dalam degradasi matriks ekstraseluler, invasi tumor, dan metastasis. SCCA juga berperan dalam stratifikasi atau diferensiasi sel skuamosa. Waktu paruh biologis maksimum SCCA adalah 24 jam. SCCA menghambat enzim seperti chymotrypsin dan papain, yang berperan dalam adhesi antarsel, sehingga SCCA mungkin berperan dalam sifat ganas kanker sel skuamosa. (Tony et al., 2023) SCCA1 dan SCCA2 adalah dianggap meningkatkan kelangsungan hidup sel melalui penghambatan apoptosis. Selain itu, kadar SCCA telah terbukti memprediksi tingkat patologis, stadium penyakit, kekambuhan, dan respon terhadap radioterapi dan kemoterapi.(Catanzaro et al., 2014)

Kedua protein tersebut membentuk hydrophobic C-terminal *reactive center loop* (RCL), yang juga dikenal sebagai loop situs reaktif, dan domain ovalbuminlike protein dengan sembilan α -heliks dan tiga β -sheet antiparalel, yang sangat conserved dalam kelas B SERPINS. *Reactive center loop* mengikat dan menghambat protease target, adalah peregangan fleksibel yang mengandung sekitar 17 residu yang terletak di antara β -lembar A dan C. Lokasi subeseluler kedua protein ini

keduanya terlokalisasi dalam sitosol¹⁷ di mana mereka cenderung aktif dalam menghambat protease intraseluler yang berbeda. Sementara SCCA1 terutama menghambat protease sistein seperti papain termasuk cathepsin L, S dan K, dan papain, SCCA2 menghambat protease serin chymotrypsin-like termasuk Chymase, Cathepsin G, dan Der P. beberapa penelitian sebelumnya melaporkan bahwa kadar SCCA serum dalam karsinoma sel skuamosa ini meningkat dan memenuhi syarat untuk berfungsi sebagai biomarker diagnostik dan prognostik. Tingkat SCCA serum juga terkait dengan infiltrasi tumor dan frekuensi metastasis melalui kelenjar getah bening. (Yang et al., 2019a)

Secara fisiologis SERPINB3 terlibat dalam regulasi diferensiasi dalam epitel skuamosa dan diekspresikan secara berlebihan dalam jaringan neoplastik yang berasal dari epitel, di mana ia mungkin terlibat dalam jalur apoptosis sebagai penghambat protease. Mengenai perannya dalam epitel normal, telah disarankan bahwa isoform SCCA dapat melindungi dari bakteri, protease sistein virus dan kimase sel mast. Namun, dalam berbagai kondisi stres SERPINB3 menampilkan fungsi anti-apoptosis yang tidak terkait dengan aktivitas inhibitor protease. (Turato & Pontisso, 2015)

b. Peran SCCA pada Kanker

Kematian sel yang terprogram dipertahankan sepanjang evolusi sebagai strategi yang digunakan oleh organisme multiseluler untuk mengatur berbagai proses fisiologis, termasuk perkembangan embrio, remodeling jaringan, pengembangan sistem imun dan respons seluler terhadap infeksi dan tumorigenesis. Kematian sel dapat dipicu oleh berbagai rangsangan yang pada akhirnya dapat menyebabkan apoptosis, ditandai dengan perubahan seluler yang khas, sering mengakibatkan fragmentasi dan kondensasi kromatin, migrasi membran dan kolaps pada nukleus. Dalam sistem imun, *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) adalah bagian yang utama dari kematian sel terprogram, memiliki peranan penting dalam pertahanan kekebalan terhadap infeksi dan kanker. Peristiwa awal yang terkait dalam kematian sel yang diinduksi TNF terjadi melalui reseptor TNF 55-kDa dengan peristiwa transduksi sinyal berikutnya. Namun, jalur kematian sel spesifik yang

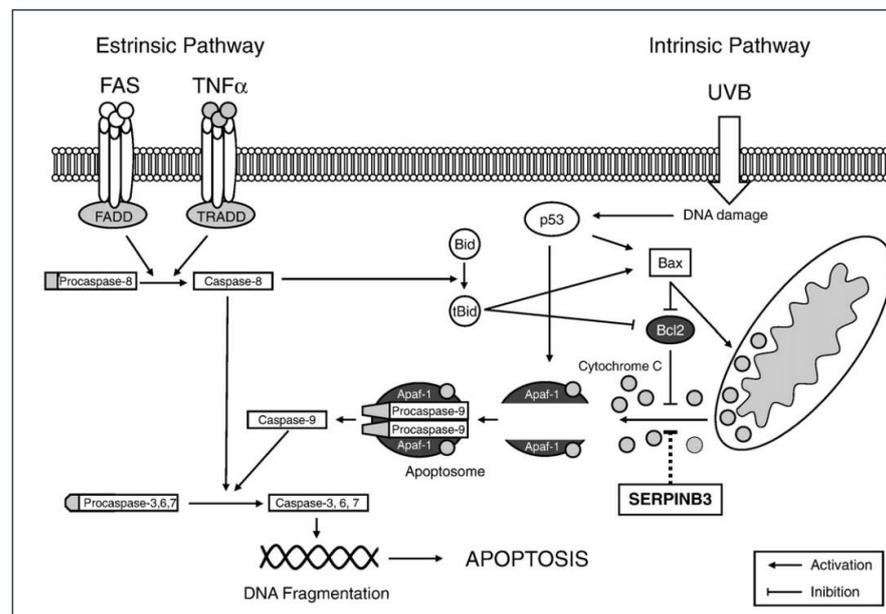
dipicu oleh TNF dan hubungannya dengan mekanisme kematian sel apoptosis yang diinduksi efektor lainnya masih dalam penyelidikan.(Vidalino et al., 2009)

Sejumlah serpin telah menunjukkan fungsi proteksi terhadap apoptosis. Serin proteinase memang terlibat dalam kematian sel yang disebabkan oleh TNF, sedangkan inhibitornya melindungi sel tumor dari efek sitotoksik dari TNF. Golongan superfamili ov-serpin, seperti PAI-2, umumnya bertindak sebagai inhibitor proteinase dan kadang-kadang bereaksi dengan beberapa target proteinase.(Vidalino et al., 2009).

SERPINB3, biasanya ditemukan diekspresikan secara berlebihan dalam sel kanker yang berasal dari epitel dan hati, secara signifikan memperlambat apoptosis yang dimediasi oleh obat anti-kanker atau TNF- α yang memungkinkan pertumbuhan tumor. Penghambatan apoptosis yang diinduksi obat terbukti berhubungan langsung dengan kadar ekspresi SERPINB3 pada sel kanker. Analisis menunjukkan bahwa transfeksi cDNA antisense SERPINB3 ke dalam *positive tumor cell line cells* (SKGIIIa) menghasilkan penghambatan ekspresi serpin dan juga secara signifikan meningkatkan kerentanan sel-sel ini terhadap apoptosis yang diinduksi obat, mendukung peran SERPINB3 dalam resistensi apoptosis. Lokasi target molekuler SERPINB3 di jalur apoptosis disarankan bagian caspase-3, sebagaimana dibuktikan oleh penurunan aktivitas caspase-3 pada induksi apoptosis dengan TNF- α pada sel PCI-51 transduksi SCCA cDNA. Fungsi penghambatan SERPINB3 tidak terbatas pada jalur karsinoma sel skuamosa tunggal (PCI-51), karena transduksi cDNA SERPINB3 ke jalur sel non-skuamosa (yaitu K562) memberikan hasil yang analog. Penghambatan apoptosis pada sel tumor dengan transduksi SERPINB3 cDNA dan peningkatan kerentanan terhadap apoptosis oleh transfeksi cDNA antisense tidak mengesankan, bila dibandingkan dengan perubahan tingkat protein serpin dan ini bisa bergantung pada kemungkinan bahwa SERPINB3 hanya menghambat sebagian jalur yang disebabkan oleh sinyal apoptosis. Oleh karena itu, SERPINB3 dapat dianggap sebagai salah satu dari beberapa faktor seluler yang terlibat dalam regulasi apoptosis.(Vidalino et al., 2009)

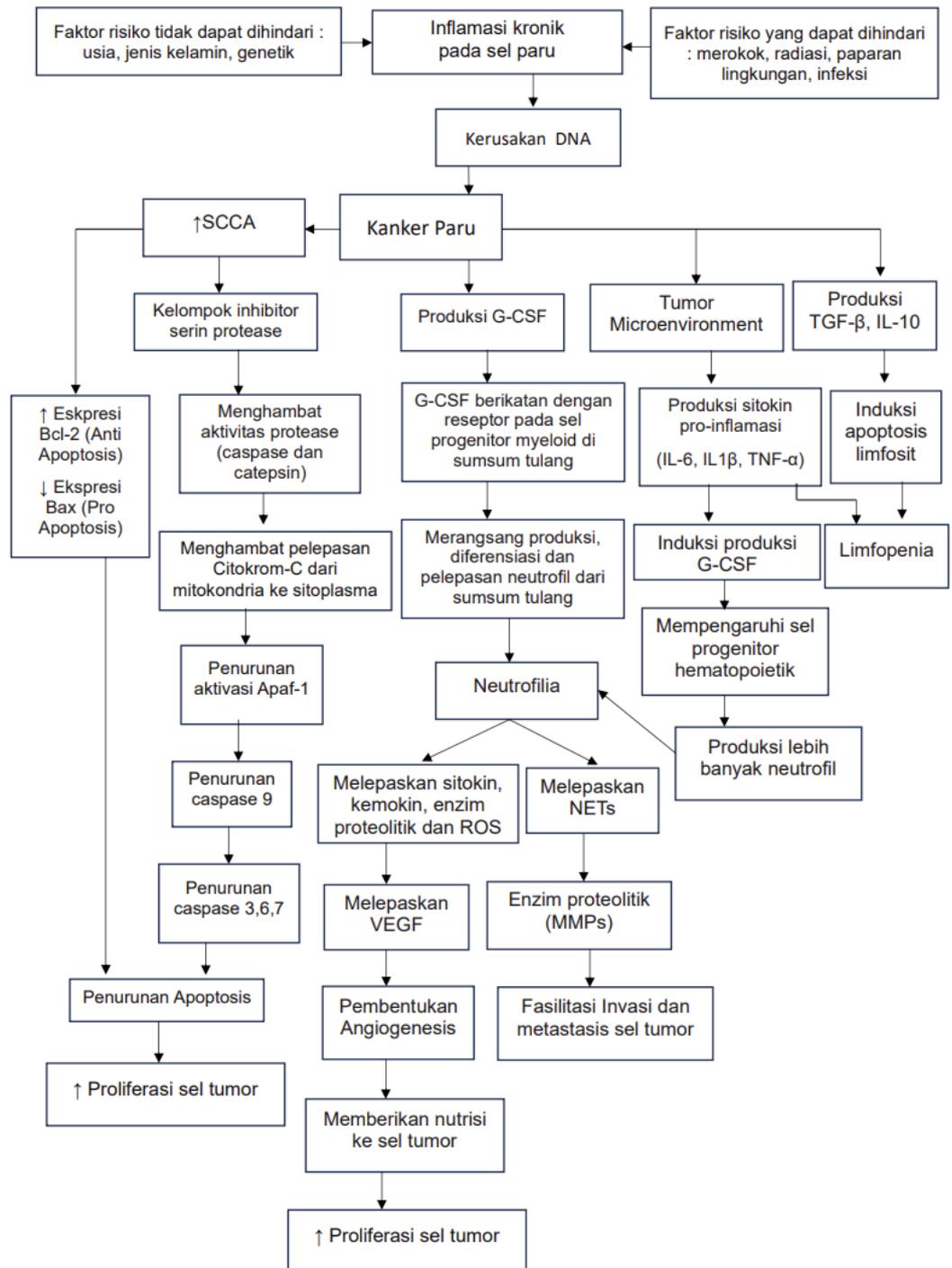
Mengenai mekanisme kerja TNF- α dalam kematian sel, kombinasi TNF- α dengan reseptor-1 memulai kaskade pensinyalan apoptosis dengan aktivasi caspase 2 dan caspase 8 dan / atau pensinyalan protein kinase yang diaktifkan mitogen. Cathepsin G (serine protease) dan cathepsin B (cysteine protease) telah terlibat dalam jalur pensinyalan apoptosis yang diinduksi TNF- α . Selanjutnya, cathepsin D (aspartic protease) dan cathepsin B menginduksi pelepasan sitokrom c dari mitokondria, yang berperan untuk aktivasi caspase 9, menyebabkan aktivasi caspase 3. SERPINB3 terbukti mencegah kematian sel yang diinduksi TNF- α secara in vitro dengan membandingkan pelepasan sitokrom c dari mitokondria. (Vidalino et al., 2009)

Secara bersama-sama hasil ini, diperoleh secara in vitro dan in vivo, menunjukkan peran penting SERPINB3 dalam modulasi kematian sel terprogram dengan mekanisme yang berbeda, baik dalam proses inflamasi maupun kanker seperti pada gambar. (Vidalino et al., 2009).



Gambar 5. Mekanisme utama yang terlibat dalam penghambatan apoptosis oleh SERPINB3 (Vidalino et al., 2009)

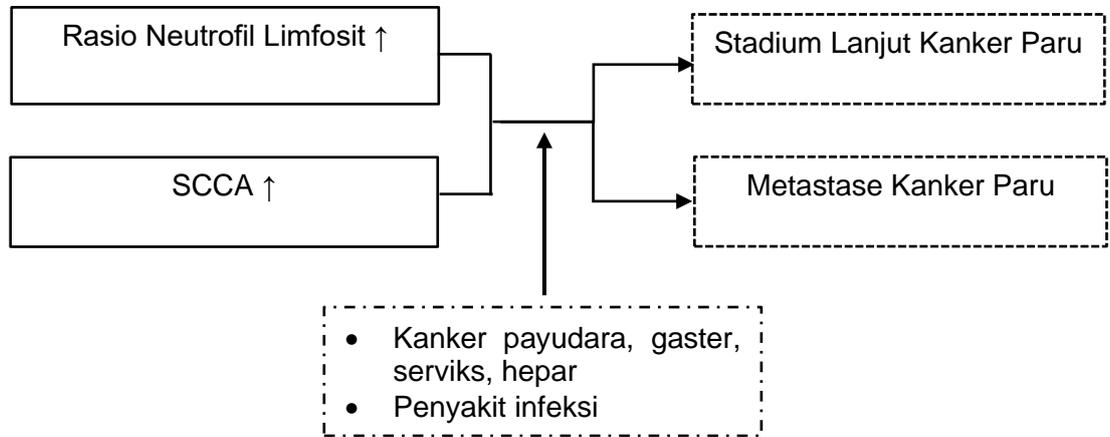
2.4 Kerangka Teori



Keterangan :

SCCA : Squamous Cell Carcinoma Antigen, G-CSF : Granulocyte Colony Stimulating Factor, Apaf-1 : Apoptotic Protease Activating Factor-1, ROS : Reactive Oxygen Species, VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor, TGF-β : Transforming Growth Factor-Beta, TGF-α : Transforming Growth Factor-Alpha, MMPs : Matrix Metalloproteinases, NETs : Neutrophil Extracellular Trap

2.5 Kerangka Konsep



Keterangan :

-  Variabel Bebas
-  Variabel Tergantung
-  Variabel Perancu