

**HUBUNGAN RASIO TROMBOSIT TERHADAP LIMFOSIT  
DENGAN PROGNOSIS PASIEN KANKER PARU KARSINOMA  
BUKAN SEL KECIL STADIUM LANJUT DI RSUP WAHIDIN  
SUDIROHUSODO MAKASSAR**

*RELATIONSHIP BETWEEN THE PLATELET TO  
LYMPHOCYTE RATIO WITH THE PROGNOSIS OF  
ADVANCE STAGE NON-SMALL CELL LUNG CANCER  
PATIENTS AT WAHIDIN SUDIROHUSODO HOSPITAL*

**NURUL FUADI RAHMAN**

**C185192004**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
PROGRAM STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**



**HUBUNGAN RASIO TROMBOSIT TERHADAP LIMFOSIT  
DENGAN PROGNOSIS PASIEN KANKER PARU  
KARSINOMA BUKAN SEL KECIL STADIUM LANJUT DI  
RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**

*RELATIONSHIP BETWEEN THE PLATELET TO LYMPHOCYTE  
RATIO WITH THE PROGNOSIS OF ADVANCE STAGE NON-  
SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS AT WAHIDIN  
SUDIROHUSODO HOSPITAL*

**TESIS**

Diajukan sebagai salah satu syarat  
memperoleh gelar DOKTER SPESIALIS 1

Program Studi  
Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi

Disusun dan diajukan oleh

**NURUL FUADI RAHMAN**

**C185192004**

Kepada



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
STUDI PULMONOLOGI DAN KEDOKTERAN RESPIRASI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Hubungan Rasio Trombosit Terhadap Limfosit Dengan Prognosis Pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil Stadium Lanjut Di RSUP Wahidin Sudirohusodo Makassar" adalah benar karya saya dengan arahan dari komisi pembimbing (Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD,K-P sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Harun Iskandar, 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 cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin

Makassar, 7 Desember 2023

Yang menyatakan



Nurul Puadi Rahman



## TESIS

# HUBUNGAN RASIO TROMBOSIT TERHADAP LIMFOSIT DENGAN PROGNOSIS PASIEN KANKER PARU BUKAN SEL KECIL STADIUM LANJUT DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR

NURUL FUADI RAHMAN

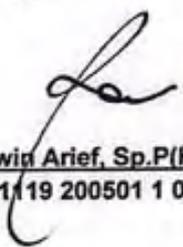
C185192004

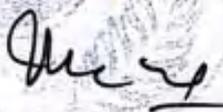
Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis  
Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 07 Desember 2023  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

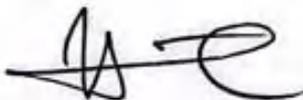
Pembimbing Pendamping

  
Dr. dr. Erwin Arief, Sp.P(K), Sp.PD,K-P  
NIP. 19711119 200501 1 002

  
Dr. dr. Harun Iskandar, Sp.PD,K-P, Sp.P(K)  
NIP. 19750613 200812 1 002

Ketua Program Studi Pulmonologi dan  
Kedokteran Respirasi

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin






Haruddin, Sp.P(K),M.HPE  
0 12 2 001

Prof.Dr.dr. Haerani Rasvid, M.Kes, Sp.PD-KGH, Sp.GK(K)  
NIP. 19680530 199603 2 001

## KATA PENGANTAR

Puji syukur kepada Allah SWT karena atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini. Penulisan tesis ini dilakukan sebagai salah satu syarat dalam menempuh Pendidikan Dokter Spesialis Tahap 1 pada Program Studi Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Kami menyadari bahwa banyak pihak telah memberikan bantuan dan bimbingan sehingga penyusunan tesis ini akhirnya dapat diselesaikan. Oleh karena itu, Kami ingin mengucapkan terima kasih kepada:

1. **Dr. dr. Erwin Arief, Sp. P(K), Sp. PD, K-P** sebagai pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis dalam penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini.
2. **Dr. dr. Harun Iskandar, Sp. PD, K-P, Sp.P(K)** sebagai pembimbing II yang telah menyediakan waktu, tenaga dan pikiran dalam memberikan arahan kepada penulis dalam penyusunan tesis ini dan memotivasi untuk menyelesaikan tesis ini

Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak terhingga penulis juga sampaikan kepada **dr. Arif Santoso, Sp. P(K), PhD, FAPSR; dr. Edward Pandu Wiriansyah, Sp. P(K)** dan **dr. Harry Akza Putrawan, Sp.P (K)** sebagai Tim Penguji yang tidak pernah bosan dalam memberikan saran, masukan dan koreksi demi kesempurnaan penelitian dan penyusunan tesis ini. Perkenankan pula penulis menyampaikan penghargaan dan ucapan 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 untuk melanjutkan pendidikan 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 Bahrin, Sp.PK(K), Ph. D** selaku Manager PPDS Fakultas Kedokteran Unhas sebelumnya yang telah memberikan kesempatan kepada penulis untuk melanjutkan pendidikan di Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas, **Dr. dr.A. M. Takdir Musba, Sp. An-KMN** sebagai Manager PPDS Fakultas Kedokteran Unhas saat ini.
4. **Dr. dr. Nur Ahmad Tabri, Sp.PD, K-P, Sp.P(K)**, sebagai Ketua Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas sebelumnya, atas segala 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 segala arahan, 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. dr. Nurjannah Lihawa, Sp. P(K), Dr. dr. Jamaluddin Madolangan, Sp. P(K), dr. Bulkis Natsir, Sp.P(K), Dr.dr. Sitti Nurisyah, Sp.P(K), dr. Hasan Nyambe, M. Biomed, Sp. P, dr. Sitti Munawwarah, Sp. P** atas segala bimbingan dan pengarahan yang sangat berguna selama penulis mengikuti pendidikan di Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi FK Unhas.



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

Abd Rahman dan Mastura selaku orang tua penulis yang telah memberikan doa, kasih sayang, dukungan moral, material dengan ikhlas dan tanpa

pamrih. Saudara dan keluarga besar yang selalu mendoakan dan memberikan dukungan dalam penyelesaian tesis ini.

9. Fitriansal Sinauleng suami tercinta atas kesabaran, dukungan dan motivasinya dalam penyelesaian tesis ini
10. Afisa Rigel Rilino putri tercinta yang menjadi motivasi dan penyemangat penulis dalam menyelesaikan studinya
11. Mungky Kusuma Wardani, Andi Nurul Ilmi, Agus Alim, Irma Rahayu, Rosdiana teman angkatan yang menemani suka duka dalam masa Pendidikan dan selalu memberi dukungan dan motivasi dalam penyelesaian tesis ini
12. Kepada Saudara/saudari, kerabat dan sahabat yang namanya tidak sempat penulis tuliskan satu demi satu, ucapkan terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih banyak terdapat kekurangan di dalamnya. Oleh karena itu, penulis mengharapkan masukan, saran dan perbaikan terhadap tesis ini. Penulis juga ingin mengucapkan permohonan maaf kepada semua pihak atas segala khilaf selama dalam proses pendidikan. Semoga ilmu yang penulis dapat selama proses pendidikan dapat bermanfaat terhadap sesama dan semoga Allah SWT menilainya sebagai amal ibadah di sisi-Nya. Aamiin.

Penulis

NURUL FUADI RAHMAN



## ABSTRAK

NURUL FUADI RAHMAN. **Hubungan Rasio Trombosit Terhadap Limfosit Dengan Prognosis Pasien Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil Stadium Lanjut Di Rsup Wahidin Sudirohusodo Makassar** (dibimbing oleh Erwin Arief dan Harun Iskandar)

Kanker paru merupakan penyebab paling sering kematian terkait kanker di seluruh dunia. WHO telah mengklasifikasikan dari kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) menjadi 3 jenis utama: adenokarsinoma, karsinoma sel skuamous, dan sel besar. Adenokarsinoma adalah jenis paling umum KPKBSK yang menyumbang sekitar 40% dari kanker paru. Respon inflamasi sistemik pada pasien kanker memberikan efek penting pada perkembangan tumor melalui faktor inflamasi tertentu. Platelet Limfosit Rasio (PLR) dikenal sebagai rasio trombosit terhadap limfosit, dan peningkatan PLR terbukti berhubungan dengan kelangsungan hidup yang buruk pada banyak pasien kanker. Sebuah studi kohort retrospektif pada pasien KPKBSK stadium lanjut di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo yang terdaftar pada tahun 2019 sampai 2020. Data karakteristik sosiodemografi, klinis pasien, hasil laboratorium darah rutin dikumpulkan dari rekam medis pasien secara retrospektif. Analisis data menggunakan kurva survival Kaplan Meier dan regresi cox untuk mengetahui hubungan antara trombosit terhadap limfosit dengan prognosis pasien kanker paru bukan sel kecil stadium lanjut. Sebanyak 152 pasien yang dianalisis pada penelitian ini. Nilai *performance status* (PS) di atas II berhubungan secara bermakna terhadap survival 12 bulan pada pasien dengan KPKBSK ( $p=0.03$ ). Pemberian kemoterapi terapi secara bermakna terhadap survival 12 bulan pasien dengan KPKBSK dengan tidak menerima kemoterapi ( $p=0.03$ ). Jenis kelamin laki-laki yang berpengaruh secara bermakna terhadap *progression free survival* (PFS) ( $p=0.01$ ) sebagai faktor risiko. Nilai *cut off* pada penelitian ini adalah 103.75 untuk OS menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas di atas 60% dan 92.02 untuk PFS dengan sensitivitas dan spesifisitas di atas 60% menunjukkan parameter ini dapat menjadi faktor prognostik yang baik untuk penilaian pasien KPKBSK dengan atau tanpa kemoterapi. Nilai PLR saat diagnosis bermakna sebagai faktor independen prognosis mortalitas pada pasien dengan KPKBSK

Kata Kunci: Platelet, Limfosit, Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil



## **ABSTRACT**

**NURUL FUADI RAHMAN. Relationship Between The Platelet To Lymphocyte Ratio With The Prognosis Of Advance Stage Non- Small Cell Lung Cancer Patients At Wahidin Sudirohusodo Hospital (supervised by Erwin Arief and Harun Iskandar)**

Lung cancer is the most frequent cause of associated death cancer in the world. WHO has classified non-small cell lung carcinoma (NSCLC) into 3 main types: adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and large cell. Adenocarcinoma is the most common type of KPKBSK which accounts for approximately 40% of lung cancer. The systemic inflammatory response in cancer patients exerts an important effect on tumor progression through specific inflammatory factors. Platelet To Lymphocyte Ratio (PLR) is known as the platelet to lymphocyte ratio, and increased PLR has been shown to be associated with poor survival in many cancer patients. A retrospective cohort study of advanced stage KPKBSK patients at RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo who was registered from 2019 to 2020. Data on sociodemographic characteristics, patient clinical characteristics, routine blood laboratory results were collected from patient medical records retrospectively. Data analysis used the Kaplan Meier survival curve and Cox regression to determine the relationship between platelets and lymphocytes and the prognosis of patients with advanced non-small cell lung cancer. A total of 152 patients were analyzed in this study. A performance status (PS) value above II was significantly related to 12 month survival in patients with KPKBSK ( $p=0.03$ ). The provision of chemotherapy therapy significantly affected the 12 month survival of patients with NSCLC who did not receive chemotherapy ( $p=0.03$ ). Male gender has a significant effect on progression free survival (PFS) ( $p=0.01$ ) as a risk factor. The cut off value in this study was 103.75 for OS indicating sensitivity and specificity above 60% and 92.02 for PFS with sensitivity and specificity above 60% indicating this parameter can be a good prognostic factor for assessing NSCLC patients with or without chemotherapy. The PLR value at diagnosis is significant as an independent factor in mortality prognosis in patients with NSCLC

Keywords: Platelets, Lymphocytes, Non-Small Cell Carcinoma Lung Carcinoma



## DAFTAR ISI

HALAMAN SAMBUT.....	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK.....	viii
<i>ABSTRACT</i> .....	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GRAFIK.....	xv
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Patogenesis Kanker Paru.....	6
2.2 Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK).....	8
2.2.1 Adenokarsinoma.....	9
2.2.2 Karsinoma sel skuamous.....	11
2.2.3 Mutasi gen pada KPKBSK.....	13
2.3 KPKBSK Stadium Lanjut.....	13
2.4 Prognosis Pasien KPKBSK Stadium lanjut.....	15
2.5 Rasio Trombosit terhadap Limfosit Prognosis Pasien KPKBSK...	16
2.5.1 Trombosit pada KPKBSK.....	16
2.5.2 Limfosit pada KPKBSK.....	17
2.5.3 Rasio trombosit-limfosit.....	19



2.6 Kerangka Teori.....	21
2.7 Kerangka Konsep.....	22
2.8 Hipotesis Penelitian.....	22

### **BAB 3 METODE PENELITIAN**

3.1 Rancangan Penelitian.....	23
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	23
3.3 Populasi Penelitian.....	23
3.4 Sampel Penelitian dan Cara Pengambilan Sampel.....	23
3.5 Perkiraan Besar Sampel Penelitian.....	23
3.6 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	24
3.7 Identifikasi Variabel.....	24
3.8 Definisi Operasional.....	24
3.9 Prosedur Penelitian.....	27
3.10 Pengelahan dan Analisa Data.....	28
3.11 Alur Penelitian.....	29
3.12 Etik Penelitian.....	29

### **BAB 4 HASIL PENELITIAN**

4.1 Deskripsi Umum Subjek Penelitian.....	30
4.2 Hubungan Variabel terhadap Survival 12 Bulan Pasien KPKBSK.....	32
4.3 Hubungan Parameter <i>Platelet-to-Lymphocyte Ratio</i> (PLR) terhadap Survival 12 Bulan Pasien.....	35
4.4 Uji <i>Receiver Operator Characteristic</i> (ROC) untuk <i>Cut-off</i> PLR.....	35
4.5 Uji Hubungan <i>Cut-off</i> PLR terhadap Survival 12 bulan pasien KPKBSK.....	36
4.6 <i>Survival function Cut-off</i> PLR terhadap Survival 12 bulan pasien KPKBSK.....	37
4.7 Uji Regresi Variabel terkait Survival 12 Bulan Pasien dengan KPKBSK.....	38



<b>BAB 5 PEMBAHASAN</b>	
5.1 Deskripsi Umum Hasil Penelitian.....	39
5.2 Hubungan PLR dengan Survival 12 Bulan Pasien dengan KPKBSK	44
<b>BAB 6 RINGKASAN, KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
6.1 Ringkasan.....	46
6.2 Kesimpulan.....	47
6.3 Saran.....	47
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>48</b>



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Evolusi Kanker Paru.....	6
Gambar 2. Patogenesis Kanker Paru .....	7



## DAFTAR TABEL

xiv

Tabel 1	Deskripsi umum subjek penelitian.....	31
Tabel 2	Hubungan variabel dengan OS 12 bulan pasien dengan KPKBSK.....	33
Tabel 3	Hubungan variabel dengan PFS 12 bulan pasien dengan KPKBSK.....	34
Tabel 4	Uji parameter PLR terhadap OS 12 bulan pasien KPKBSK (seluruh pasien).....	35
Tabel 5	Uji parameter PLR terhadap PFS 12 bulan pasien KPKBSK (pasien kemoterapi).....	35
Tabel 6	Hubungan cut-off PLR dengan OS 12 bulan.....	37
Tabel 7	Hubungan cut-off PLR dengan PFS 12 bulan.....	37
Tabel 8	Hazard ratio variabel bermakna terhadap OS 12 bulan pasien KPKBSK.....	38
Tabel 9	Hazard ratio variabel bermakna terhadap PFS 12 bulan pasien KPKBSK.....	38



## DAFTAR GRAFIK

xv

1	Kurva ROC PLR OS 12 Bulan.....	36
2	Kurva ROC PLR PFS 12 Bulan.....	36
3	OS 12 bulan pasien KPKBSK dengan cut off PLR 103.75.....	37
4	PFS 12 bulan pasien KPKBSK dengan cut of PLR 92.02.....	38



## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1. Latar Belakang

Kanker paru merupakan penyebab paling sering kematian terkait kanker di seluruh dunia.<sup>1</sup> Setiap tahun terdapat lebih dari 8 juta orang di dunia meninggal akibat kanker.<sup>2</sup> Di Indonesia, berdasarkan data GLOBOCAN (International Agency for Research on Cancer) tahun 2018, terdapat 26.095 orang yang meninggal akibat kanker paru setiap tahunnya, dengan 30.023 kasus baru, tertinggi di Asia Tenggara. Kanker paru umumnya dibagi dalam dua golongan besar, yaitu kanker paru karsinoma sel kecil (KPKSK) dan kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK).<sup>3</sup>

WHO telah mengklasifikasikan dari kanker paru karsinoma bukan sel kecil (KPKBSK) menjadi 3 jenis utama: adenokarsinoma, karsinoma sel skuamous, dan sel besar. Adenokarsinoma adalah jenis paling umum KPKBSK yang menyumbang sekitar 40% dari kanker paru.<sup>4</sup> Adenokarsinoma paru adalah kanker paru primer jenis KPKBSK yang paling umum di Amerika Serikat dan memiliki hubungan kuat dengan riwayat merokok. Insiden dan kematian adenokarsinoma dilaporkan telah menurun, namun tetap menjadi penyebab utama kematian akibat kanker paru di Amerika Serikat.<sup>5</sup>

Adenokarsinoma paru biasanya berkembang dari kelenjar mukosa dan mewakili sekitar 40% dari semua kanker paru.<sup>6</sup> Di sisi lain, karsinoma sel skuamous terdiri dari 25-30% dari semua kasus kanker paru. Ini muncul dari versi awal sel skuamosa di sel epitel saluran napas pada bronkial di sentral paru. Subtipe KPKBSK ini sangat berkorelasi dengan merokok. Karsinoma sel besar (tidak berdiferensiasi) menyumbang 5-10% dari kanker paru.<sup>5</sup>

KPKBSK memiliki stadium klinis yang ditentukan berdasarkan klasifikasi TNM. KPKBSK dikatakan stadium lanjut jika dimulai dari stadium IV dan biasanya manifestasi paru (efusi pleura) dan perikardial malignan, KPKBSK stadium lanjut memiliki manifestasi klinis terkait dengan lokasi penyebaran seperti: (1) stem saraf pusat, termasuk sakit kepala, mual, muntah, kejang,



kebingungan, gangguan mental, dan gejala neurologis fokal, (2) Nyeri tulang yang terlokalisir, (3) Metastasis hati muncul dengan kelemahan, anoreksia, dan penurunan berat badan tanpa adanya peningkatan tes fungsi hati, (4) Hiperkalsemia: kelemahan dan lesuh; riwayat nyeri perut atau batu ginjal, (5) SIADH (*Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion*): gejala hyponatremia tanpa penurunan volume (misalnya, malaise, lesu, perubahan status mental) (6) Sindrom Cushing (produksi ACTH): gejala kelelahan dan kelemahan otot proksimal. <sup>6</sup>

Respon inflamasi sistemik pada pasien kanker memberikan efek penting pada perkembangan tumor melalui faktor inflamasi tertentu.<sup>7</sup> PLR dikenal sebagai rasio trombosit terhadap limfosit, dan peningkatan PLR terbukti berhubungan dengan kelangsungan hidup yang buruk pada banyak pasien kanker. Dalam beberapa tahun terakhir, beberapa penelitian telah meneliti hubungan antara PLR dan imunoterapi pada kanker paru stadium lanjut. <sup>8,9</sup>

Sebuah studi meta analisis yang melibatkan 13 studi lainnya dengan 1731 pasien KPKBSK stadium lanjut yang menerima imunoterapi, melaporkan bahwa analisis gabungan PLR dan OS, menunjukkan PLR pretreatment yang lebih tinggi dikaitkan dengan OS yang lebih buruk dengan heterogenitas yang tinggi (HR = 1.88, 95% CI: 1.37–2.58,  $p < 0.01$ , I<sup>2</sup> = 85%,  $p < 0.01$ ). Namun, PLR pasca treatment tidak berkorelasi dengan OS, dengan data kecil dari hanya 3 penelitian (HR = 1,47, 95% CI: 0,86–2,54,  $p = 0,16$ , I<sup>2</sup> = 29%,  $p = 0,25$ ). Sedangkan untuk PFS, 10 studi dengan 1406 pasien dianalisis, dan dilaporkan bahwa PLR pretreatment yang lebih tinggi juga dikaitkan dengan PFS yang lebih buruk dengan heterogenitas yang tinggi (HR = 1,40, 95% CI: 1,11–1,76,  $p < 0,01$ , I<sup>2</sup> = 76%,  $p < 0,01$ ). Selain itu, PLR pasca treatment tidak terkait dengan PFS dari analisis gabungan dari 4 penelitian (HR = 1,34, 95% CI: 0,77–2,33,  $p = 0,30$ , I<sup>2</sup> = 42%,  $p = 0,16$ ). <sup>10</sup> Oleh sebab itu, perlu diketahui lebih lanjut seberapa besar pengaruh PLR terhadap prognosis pasien kanker paru bukan sel kecil Stadium IVA di Makassar.



## 1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang permasalahan diatas, maka dapat ditetapkan masalah atau pertanyaan penelitian yaitu bagaimana hubungan rasio trombosit terhadap limfosit dengan prognosis pasien kanker paru bukan sel kecil stadium lanjut di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar

## 1.3. Tujuan Penelitian

### 1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan rasio trombosit terhadap limfosit dengan prognosis pasien kanker paru bukan sel kecil stadium lanjut di RS Wahidin Sudirohusodo Makassar.

### 1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui rasio trombosit terhadap limfosit pada pasien kanker paru bukan sel kecil stadium lanjut
2. Mengetahui *Overall Survival* (OS) pasien kanker paru bukan sel kecil stadium lanjut
3. Mengetahui *Progression Free Survival* (PFS) pasien kanker paru bukan sel kecil stadium lanjut
4. Menganalisis hubungan antara trombosit terhadap limfosit dengan prognosis pasien kanker paru bukan sel kecil stadium lanjut

## 1.4. Manfaat Penelitian

Penelitian ini akan memberikan manfaat sebagai berikut:

### a. Bagi Peneliti

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

Sebagai sarana menerapkan dan memanfaatkan ilmu yang didapat selama pendidikan. serta ilmu yang diperoleh juga akan membantu dalam edukasi prognostik yang lebih spesifik ke pasien dan keluarga.



b. Bagi Pasien

Pengetahuan yang didapat dari penelitian ini diharapkan dapat membantu pasien kanker paru kelompok bukan sel kecil stadium lanjut dalam pemilihan terapi sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup.

c. Institusi

- a. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai rasio trombosit terhadap limfosit pada pasien KBKBSK
- b. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan untuk penelitian lebih lanjut.



## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1. Patogenesis Kanker Paru

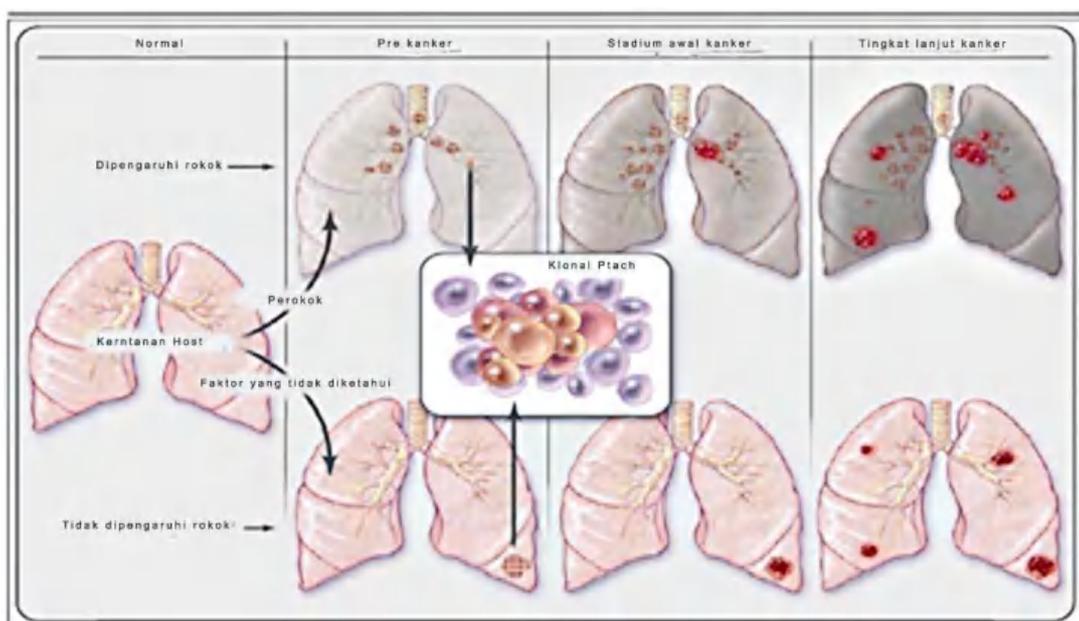
Faktor lingkungan, seperti asap tembakau, dan kerentanan genetik berinteraksi untuk mempengaruhi karsinogenesis, awalnya terjadi bentuk perubahan genetik dan epigenetik (misalnya, mutasi, hilangnya heterozigositas, dan metilasi promotor) dan perubahan transkriptom global (misalnya, jalur inflamasi dan apoptosis). Perubahan ini dapat bertahan dalam jangka panjang 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. Sebagian besar tumor yang tidak terkait dengan merokok adalah adenokarsinoma dan berkembang di saluran napas perifer.<sup>10,11</sup>

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 KPCK.<sup>8,10</sup>

Pneumosit tipe II, sel penghubung, dan sel club dari saluran bronkoalveolar bukti berfungsi sebagai sel asal adenokarsinoma paru pada tikus. sel tipe II berperan dalam pembaruan pneumosit tipe I dan tipe II suatu yang dapat diinduksi oleh sel tipe I yang mati dan bergantung pada dan oleh Epidermal *Growth Factor Receptor* (EGFR), RAS, dan



*Transforming Growth Factor- $\beta$*  (TGF- $\beta$ ). 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. <sup>11</sup>



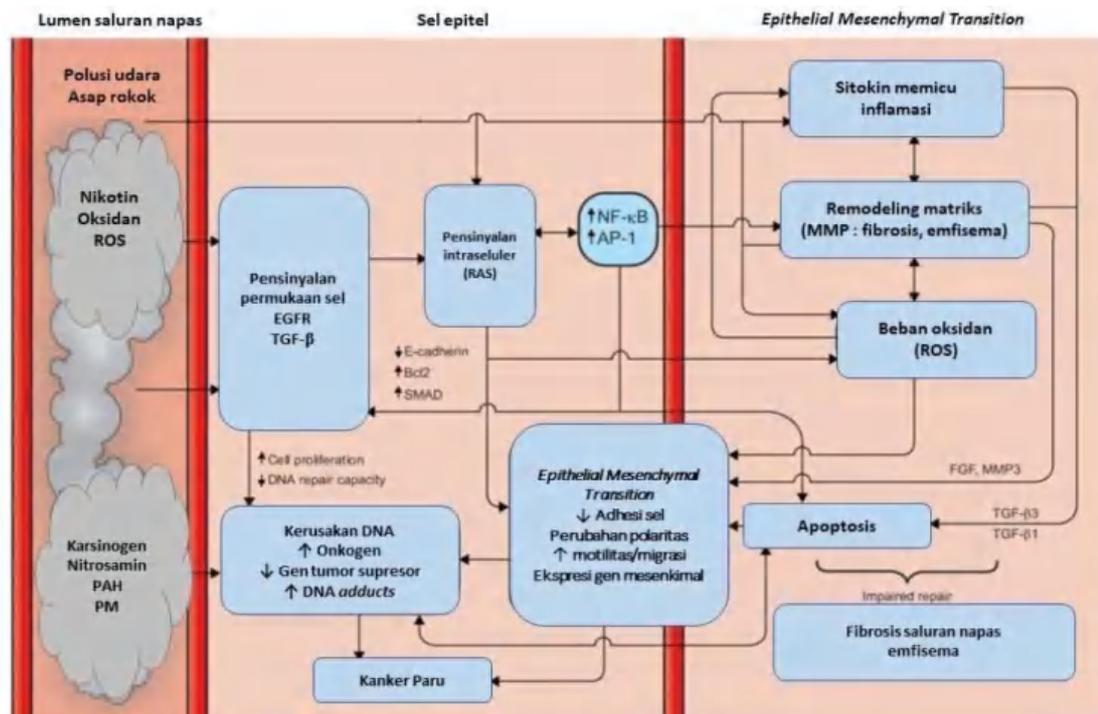
**Gambar 1.** Evolusi Molekuler Kanker Paru

Dikutip dari (11)

Seperti penyakit kanker lainnya, kanker paru dimulai oleh aktivasi onkogen dan inaktivasi gen supresor tumor. Onkogen merupakan suatu gen yang diyakini sebagai penyebab seseorang cenderung terkena kanker. Proto-onkogen berubah menjadi onkogen apabila 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, esis, serta invasi tumor. Mutasi serta berkembangnya EGFR sering pada kanker paru jenis bukan sel kecil jenis adenokarsinoma. <sup>7</sup>



Kerusakan kromosom menyebabkan kehilangan sifat keberagaman heterozigot, menyebabkan inaktivasi gen supresor tumor. Kerusakan kromosom 3p, 5q, 13q dan 17p paling sering menyebabkan karsinoma paru bukan sel kecil. Gen p53 tumor supresor berada di kromosom 17p yang didapatkan 60-75% dari kasus. Gen 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. <sup>7</sup>



**Gambar 2.** Patogenesis kanker paru

Dikutip dari (10)



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- $\beta$  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- $\kappa$ 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.<sup>4,5,11</sup>

## 2.2. Kanker Paru Karsinoma Bukan Sel Kecil (KPKBSK)

WHO telah mengklasifikasikan KPKBSK menjadi 3 jenis utama: adenokarsinoma, karsinoma sel skuamous, dan sel besar. Adenokarsinoma adalah jenis paling umum KPKBSK yang dan menyumbang sekitar 40% dari kanker paru. Adenokarsinoma muncul dari sel-sel alveolar yang terletak di epitel saluran napas yang lebih kecil dan cenderung mengekspresikan penanda imunohistokimia seperti TTF-1 dan napsin A.<sup>4</sup> Adenokarsinoma adalah jenis kanker paru yang paling umum pada perokok dan bukan perokok pada pria dan wanita tanpa memandang usia mereka.<sup>5</sup>

Tipe kanker ini cenderung terjadi di perifer paru, yang mungkin disebabkan oleh penambahan filter pada rokok yang mencegah partikel besar memasuki paru. Hal ini menyebabkan penghirupan asap rokok yang lebih dalam, yang menyebabkan lesi perifer. Dibandingkan dengan jenis kanker paru lainnya, adenokarsinoma cenderung tumbuh lebih lambat dan memiliki peluang lebih besar untuk ditemukan sebelum menyebar ke luar paru. Di sisi lain, karsinoma sel skuamous terdiri dari 25-30% dari semua kasus kanker paru. Ini muncul dari versi skuamous di sel epitel saluran napas pada bronkial di sentral paru.<sup>5</sup>



Subtipe KPKBSK ini sangat berkorelasi dengan merokok. Karsinoma sel besar (tidak berdiferensiasi) menyumbang 5-10% dari kanker paru. Jenis karsinoma ini tidak menunjukkan bukti pematangan skuamosa atau kelenjar dan akibatnya sering didiagnosis secara default dengan mengesampingkan kemungkinan lain. Karsinoma sel besar sering dimulai di bagian tengah paru, kadang-kadang ke kelenjar getah bening di dekatnya dan ke dinding dada serta organ jauh. Tumor karsinoma sel besar sangat terkait dengan merokok.<sup>5</sup>

### 2.2.1 Adenokarsinoma

Adenokarsinoma adalah subtipe histologis yang paling umum dari kanker paru. Sebagian besar adenokarsinoma terjadi di perifer paru, dan mungkin berhubungan dengan reaksi desmoplastik dan kerutan pleura. Dari semua tipe histologis, adenokarsinoma paling mungkin ditemukan secara insidental pada individu yang bebas gejala. Beberapa dideteksi berdasarkan metastasis yang terbukti secara klinis. Adenokarsinoma jarang menunjukkan kavitas.<sup>11</sup> Adenokarsinoma paru merupakan jenis kanker paru yang paling sering ditemukan pada perokok maupun bukan perokok, pada orang di bawah usia 45 tahun, lebih sering terjadi pada perempuan, umumnya lesinya di perifer paru dan sering dihubungkan dengan jaringan parut pada pleura.<sup>12</sup>

Adenokarsinoma ditemukan sekitar 30 persen dari kanker paru primer pada perokok laki-laki dan 40 persen pada perokok perempuan. Persentase kejadian adenokarsinoma pada bukan perokok mendekati 60 persen pada laki-laki dan 80 persen pada perempuan. Penyakit ini juga lebih sering terjadi pada populasi Asia.<sup>12</sup> Gen yang umumnya terlibat dalam pengembangan adenokarsinoma paru adalah *KRAS*, *p53 pathway*, *RB pathway*, *p16 pathway*, *EGFR*, *c-MET proto-oncogen* dan beberapa mutasi gen lainnya yang belum diketahui.<sup>11,12,13</sup>

Untuk memperbaiki sistem klasifikasi sebelumnya untuk kanker paru dan menghubungkan perubahan molekuler yang relevan secara terapeutik dengan radiologis, histologis, dan sitologis, sebuah konsorsium yang terdiri dari Internasional untuk Studi Kanker Paru, *American Thoracic Society*, dan *European Respiratory Society* mengklasifikasi ulang adenokarsinoma paru, dan ini tersebut tercermin dalam klasifikasi tumor toraks WHO terbaru.<sup>11</sup>



Perubahan besar adalah penghapusan istilah karsinoma bronkioloalveolar dan penggantian istilah adenokarsinoma in situ untuk mencerminkan riwayat alami, pengobatan, dan dasar-dasar molekuler dari tumor dominan lepidik.<sup>11</sup>

Klasifikasi baru membagi adenokarsinoma menjadi empat kelompok berdasarkan spesimen eksisi bedah: lesi preinvasif (termasuk atypical adenomatous hyperplasia (AAH) dan adenokarsinoma in situ), adenokarsinoma invasif minimal, adenokarsinoma invasif, dan varian adenokarsinoma invasif. Adenokarsinoma in situ (sebelumnya karsinoma bronkioloalveolar) didefinisikan oleh pertumbuhannya di sepanjang septa alveolar (pertumbuhan lepidik) tanpa kerusakan arsitektur alveolar yang mendasarinya. Ada dua subtype adenokarsinoma in situ: nonmucinous (sebagian besar) dan mucinous (jarang).<sup>11</sup>

Adenokarsinoma invasif dideskripsikan lebih lanjut berdasarkan pola arsitektur yang dominan: lepidik dominan, asinar dominan, papiler dominan, mikropapiler dominan, dan solid dominan. Sangat penting untuk mengenali pola padat dan mikropapiler karena memiliki prognosis yang lebih buruk daripada yang lain, bahkan pada tumor stadium. Di bawah “varian adenokarsinoma,” klasifikasi baru sebelumnya mencantumkan tipe fetal dan tipe koloid dan menambahkan dua varian baru yaitu: mucinous invasif (sebelumnya mucinous bronkioloalveolar karsinoma) dan enterik. Tiga varian sebelumnya cystadenocarcinoma mucinous, clear cell, dan signet ring kini dianggap sebagai entitas yang tidak berbeda. Adenokarsinoma fetal yang langka menyerupai komponen epitel dari blastoma paru.<sup>11</sup>

Adenokarsinoma musinosa sekarang diakui sebagai varian adenokarsinoma yang berbeda secara klinis dan genetik, menyimpan mutasi KRAS pada 76% kasus dan tidak memiliki mutasi EGFR. Adenokarsinoma musinosa dan adenokarsinoma enterik mudah dikacaukan dengan adenokarsinoma metastatik yang berasal dari gastrointestinal, karena sejumlah besar tumor ini tidak memiliki ekspresi TTF-1 dan dapat mengekspresikan CK20 dan CDX-2.<sup>11</sup> Klasifikasi baru ini juga memberikan pedoman untuk tata nama dalam sitologi dan spesimen biopsi kecil, dengan pemahaman bahwa pola dan



adenokarsinoma tertentu biasanya tidak dapat diidentifikasi secara tepat orkan pada sampel yang terbatas.<sup>14</sup>

Rekomendasi utama dari klasifikasi baru adalah bahwa diagnosis “sel non-kecil” diminimalkan dan bahwa upaya yang masuk akal

dilakukan untuk menetapkan baik adenokarsinoma atau karsinoma sel skuamosa. Alasan di balik harapan ini adalah bahwa adenokarsinoma harus diuji untuk mutasi yang dapat ditargetkan secara terapeutik. Jika perbedaan tidak dimungkinkan oleh sitomorfologi, direkomendasikan imunohistokimia “lini pertama” terbatas hanya untuk dua penanda (TTF-1 dan p63; p40 dapat menggantikan p63). Kasus sitologis tak tentu yang positif untuk TTF-1 dan negatif untuk p63 dan p40 harus dilaporkan sebagai “karsinoma sel non-kecil, mendukung adenokarsinoma.”<sup>14</sup>

Kasus sitologis tak tentu positif untuk p63 atau p40 dan negatif untuk TTF-1 harus diklasifikasikan sebagai “karsinoma sel non-kecil” mendukung karsinoma sel skuamous.” Kasus positif untuk TTF-1 dan p63 atau p40 harus diklasifikasikan sebagai “karsinoma sel non-kecil, mendukung adenokarsinoma.” Sangat penting bahwa pewarnaan khusus dilakukan dengan hemat, untuk mengawetkan jaringan untuk studi molekuler, jika diindikasikan. Hal ini dapat diterima untuk menggantikan p40 untuk p63; p40 jauh lebih spesifik untuk karsinoma sel skuamosa daripada p63, yang setidaknya positif secara fokal pada 30% adenokarsinoma paru. Pewarnaan lain (CK5/6, CK7, Napsin, mucicarmine) kurang sensitif dan spesifik dalam diferensial dan tidak boleh dianggap sebagai alat lini pertama<sup>14</sup>

## 2.2.2 Karsinoma sel skuamous

Sekitar 20-30% kasus KPKBSK adalah kanker paru sel skuamous. Kanker paru sel skuamous dicirikan oleh fitur klinikopatologis dan molekuler yang unik yang telah berevolusi secara substansial dari waktu ke waktu. Umumnya, pasien dengan kanker paru sel skuamous cenderung lebih tua, biasanya ditemukan pada stadium lanjut, sangat terkait dengan merokok, sebagian besar dengan tumor yang berlokasi di pusat yang agresif secara lokal, dan seringkali tanpa perubahan genetik yang dapat ditindaklanjuti.<sup>15</sup> Kanker sel skuamous biasanya ditemukan pada perokok, dan ada kemungkinan bahwa karsinoma sel skuamous dari sistem aerodigestif (misalnya, paru, kerongkongan, dan kepala dan leher) memiliki perubahan genetik yang sama.<sup>16</sup>



Amplifikasi SOX2 telah dilaporkan pada kedua karsinoma sel skuamosa esofagus, dan mutasi NRF2 telah ditemukan pada kanker sel skuamous dan kepala dan leher. Karena lebih banyak yang dipelajari tentang

perubahan genetik spesifik pada subtipe tumor yang berbeda, kita mungkin memang menemukan tema umum yang menghubungkan kanker sel skuamous dari berbagai jenis kanker primer.<sup>16</sup> Hal ini tampaknya sangat mungkin, mengingat faktor risiko umum dari asap tembakau yang mendasari kanker ini. Beberapa karsinogen telah ditemukan dalam asap rokok, termasuk PAH, azaarena, N-nitrosamin, amina aromatik, amina aromatik heterosiklik, dan aldehida. Setidaknya 50 karsinogen dalam asap rokok telah diidentifikasi yang menyebabkan tumor paru pada hewan atau manusia.<sup>16</sup>

Aktivasi metabolik karsinogen ini mengarah pada pembentukan adduksi DNA, dimana metabolit aktif berikatan secara kovalen dengan DNA. Adduksi DNA ini mendistorsi heliks DNA dan menyebabkan pengkodean yang menyimpang, dan akhirnya akumulasi mutasi menyebabkan hilangnya kontrol normal pada pertumbuhan sel. Selain peningkatan keseluruhan dalam frekuensi mutasi yang disebabkan oleh karsinogen dari asap tembakau, terdapat titik-titik mutasi tertentu yang terlihat. Misalnya, hubungan respons dosis antara asap tembakau dan mutasi p53 telah ditunjukkan, dan transversasi G ke T pada p53 lebih sering terjadi pada perokok daripada bukan perokok. Menariknya, teknologi yang lebih baru menunjukkan bahwa perubahan tersebut mungkin lebih global daripada yang diakui sebelumnya.<sup>16</sup>

Pleasance dkk melakukan pengurutan mendalam dari garis sel kanker paru sel kecil untuk mengeksplorasi beban mutasi yang terkait dengan merokok. Jumlah substitusi somatik yang teridentifikasi adalah 22.910, dimana 134 (0,6%) berada pada ekson pengkode. Transversi G->T atau C->A adalah perubahan yang paling umum, pola yang sangat mirip dengan apa yang diamati pada p53. Salah satu tantangan penting adalah banyaknya mutasi yang ditemukan pada kanker perokok berat. Seperti disebutkan sebelumnya, mutasi klasik "driver" EGFR dan ALK yang ditemukan pada kanker paru telah ditemukan terutama pada non perokok dan perokok ringan. Ada kemungkinan bahwa beban mutasi genetik yang lebih kompleks terjadi pada perokok akan membuat pengidentifikasian mutasi pemicu sejati dalam populasi ini menjadi lebih sulit.<sup>16</sup>



### 2.2.3. Mutasi Gen pada KPKBSK

Biomarker mutasi gen pada KPKBSK antara lain *epidermal growth factor receptor* (EGFR), *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog gene* (KRAS), Neuroblastoma-RAS (NRAS), BRAF dan c-kit.<sup>17</sup> Persentasi onkogen target yang diidentifikasi pada pasien Korea dengan Adenokarsinoma paru dimana onkogen yang bermutasi aktif yaitu EGFR (60%), mutasi KRAS (12%), mutasi NRAS (1,5%), dan mutasi BRAF (<1,0%).<sup>18</sup> Epidermal growth factor receptor (EGFR) menjadi paling menarik karena EGFR paling sering diekspresikan di KPKBSK. Mutasi ini berkorelasi dengan karakteristik klinis yang diamati dari responden terhadap inhibitor tirosin kinase (TKI) termasuk jenis kelamin perempuan, etnis Asia, riwayat merokok tidak ada atau rendah, dan diagnosis adenokarsinoma paru.<sup>19</sup>

Selain EGFR juga di penelitian lain ditemukan bahwa mutasi NRAS telah diamati pada 0,7-1,2% pasien NSCLC<sup>20</sup> dan KRAS (v-Ki-ras 2; viral Kirsten rat sarcoma 2 onkogen homolog) terjadi pada 30% adenokarsinoma paru dan sebagian besar terlihat pada perokok. Ligand yang berikatan dengan reseptor EGFR dan CD117/C-KIT akan mengaktifkan onkogen RAS (NRAS dan KRAS). Lalu kaskade tersebut berlanjut mengaktifkan onkogen BRAF, mitogen activated protein kinase (MEK) dan mitogen activated protein kinase (MAPK) dan berujung pada ekspresi growth promoting genes. Adanya mutasi pada gen-gen tersebut akan berimplikasi pada pembentukan tumor melalui mekanisme survival sel, migrasi, metastasis dan proliferasi yang tak terkontrol.<sup>21,22</sup>

### 2.3. Stadium Kanker Paru

Stadium kanker paru berdasarkan sistem TNM (T=Tumor Primer, N=Nodus Limfe, M=Metastasis).<sup>24</sup>

#### T = Tumor Primer

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

Tis : karsinoma in situ

T0 : tidak ada tumor primer



- T1 : Tumor  $\leq 3$  cm pada dimensi terbesar, dikelilingi oleh paru atau pleura visceralis dan tak ada bukti-bukti adanya invasi proksimal dari bronkus dalam lobus pada bronkoskopi; T1mi : Adenocarcinoma invasi minimal ; T1a : Tumor  $\leq 1$  cm T1b : Tumor  $> 1$  cm tapi  $\leq 2$  cm ; T1c : Tumor  $> 2$  tapi  $\leq 3$
- T2 : Tumor  $> 3$  cm tapi  $\leq 5$  cm, atau tumor primer pada ukuran apa pun dengan tambahan adanya atelektatis atau pneumonitis obstruktif dan membesar ke arah hilus. Pada bronkoskopi, ujung proksimal tumor yang tampak,  $\geq 2$  cm distal dari karina. Setiap atelektasis atau pneumonia obstruktif yang menyertai, harus melibatkan kurang dari sebelah paru dan tidak ada efusi pleura; T2a : Tumor  $> 3$  cm tapi  $\leq 4$  cm ; T2b : Tumor  $> 4$  cm tapi  $\leq 5$  cm
- T3 : Tumor  $> 5$  cm tapi  $\leq 7$  cm atau dengan ukuran berapa pun, langsung membesar dan menyebar ke struktur di sekitarnya seperti dinding dada (termasuk tumor sulkus superior), pleura parietal, pericardium, saraf prenikus, nodul pada lobus yang sama dengan tumor primer.
- T4 : Tumor  $> 7$  cm atau tumor dari berbagai ukuran yang menyerang salah satu dari berikut: diafragma, mediastinum, jantung, pembuluh darah besar, trakea, saraf laringeal rekuren, esofagus, tubuh vertebral, carina; tumor terpisah nodul dalam lobus ipsilateral yang berbeda.
- Tx : Tiap tumor yang tidak bisa diketahui atau dibuktikan dengan radiografi atau bronkoskopi, tapi didapatkan adanya sel ganas dari sekresi bronkopulmoner

### **N = Nodus Limfe**

- N0 : Tidak ada metastasis simpul getah bening regional
- N1 : Terdapat tanda terkenanya kelenjar peribronkial/ atau hilus homolateral, termasuk penjalaran/pembesaran langsung tumor primer
- N2 : Metastasis di mediastinal ipsilateral dan/atau kelenjar getah bening subkranial
- N3 : Metastasis di hilus kontralateral mediastinal, kontralateral, sisi tak sama panjang ipsilateral atau kontralateral, atau kelenjar getah bening supraklavikula
- Nx : Syarat minimal untuk pembuktian terkenanya kelenjar regional tak terpenuhi.



### **Metastasis**

Tidak ada bukti adanya metastasis jauh  
Tidak dapat bukti adanya metastasis jauh,

Tumor nodul yang terpisah dalam lobus kontralateral, tumor pleura dengan nodul atau efusi pleura ganas (atau perikardia),

M1b : Metastasis 1 organ diluar toraks,

M1c: Beberapa metastasis pada 1 atau beberapa organ diluar toraks.

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

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

Tabel 1. *Staging* Kanker Paru

Dikutip dari (24)

#### 2.4. Prognosis Pasien KPKBSK Stadium Lanjut

Kanker paru menjadi lebih serius dan sulit diobati seiring perkembangannya. Kanker paru stadium lanjut atau metastatik jenis apa pun cenderung memiliki tingkat kelangsungan hidup yang sangat rendah. Salah satu cara untuk memperkirakan harapan hidup saat melawan kanker adalah dengan mempertimbangkan tingkat kelangsungan hidup relatif lima tahun untuk jenis kanker tersebut. Tingkat kelangsungan hidup relatif lima tahun menunjukkan kemungkinan bahwa seseorang dengan jenis dan stadium kanker tertentu akan hidup setidaknya lima tahun setelah diagnosis, dibandingkan dengan orang yang tidak menderita kanker. Angka tersebut sudah termasuk harapan hidup pasien yang masih dalam pengobatan dan mereka yang telah menyelesaikan pengobatan dan tidak memiliki bukti penyakit lebih lanjut.<sup>24</sup> Pasien dengan KPKBSK metastatik



(stage IV) yang menyebar ke organ atau bagian tubuh yang jauh memiliki tingkat kelangsungan hidup relatif lima tahun sebesar 8 persen, menurut *American Society (ACS)*. KPKBSK stadium 4 yang telah menyebar secara regional memiliki tingkat kelangsungan hidup relatif lima tahun sebesar 37 persen.<sup>25</sup>

## 2.5. Rasio Trombosit terhadap Limfosit Prognosis Pasien KPKBSK

### 2.5.1. Trombosit pada KPKBSK

Peradangan sistematis selalu dianggap berkontribusi terhadap tumorigenesis dan kelainan imun<sup>26</sup> dan beberapa biomarker peradangan telah terbukti menjadi faktor prognostik untuk kanker paru dan pasien kanker yang menerima imunoterapi. Biomarker tersebut seperti NLR, GPS, dan mGPS.<sup>27</sup> memainkan peran penting dalam biogenesis trombosit dan dapat menghasilkan hampir 50% trombosit, sehingga hal ini menunjukkan bahwa terdapat interaksi antara paru dan trombosit yang mungkin merupakan proses penting dalam lingkungan mikro paru,<sup>28</sup> dan jumlah yang tinggi selama pretreatment terbukti menjadi faktor risiko tromboemboli vena pada pasien kanker paru, yang dapat menyebabkan kelangsungan hidup yang lebih buruk.<sup>29</sup>

Selain itu, trombosit memainkan peran penting dalam lingkungan mikro paru. Studi saat ini mengusulkan bahwa trombosit mampu memperbesar sel tumor dengan pemindahan komponen struktural dan penyambungan RNA khusus dalam sinyal terkait tumor, yang dapat menyebabkan perubahan fenotip merugikan dari proliferasi yang lebih tinggi, *epithelial-mesenchymal transition* (EMT), dan *stem-like features*.<sup>30</sup> Asosiasi sifat trombosit dan keganasan okultisme dilaporkan pada abad ke-19. Gasic et al., pertama menggambarkan hubungan antara jumlah trombosit dan potensi kanker metastatik. Mereka melaporkan temuan bahwa neuraminidase in vivo menghasilkan trombositopenia, dengan korelasi erat antara penurunan kadar trombosit dan penurunan metastasis.<sup>31</sup> Trombositopenia yang secara eksperimental diinduksi oleh berbagai mekanisme juga dikaitkan dengan penurunan jumlah metastasis pada model transplantasi tumor. Seringkali berjumlah lebih dari 3-4 triliun pada pasien individu dengan kanker, peningkatan jumlah trombosit telah dikaitkan dengan metastasis tumor dan prognosis yang buruk.<sup>32</sup>



Sel tumor dapat beragregasi dan mengaktivasi trombosit, mengarah ke inisiasi trombus melalui proses yang dikenal sebagai agregasi trombosit yang diinduksi sel tumor (TCIPA). TCIPA berkorelasi dengan kecenderungan trombosis yang diinduksi oleh tumor dan, secara timbal balik, dengan potensi metastatiknya. Salah satu caranya adalah bahwa trombosit melindungi sel tumor metastatik dari pengawasan kekebalan saat mereka berjalan di sekitar sistem peredaran darah dan membantu sel tumor untuk menempel pada endotelium saat mereka berhenti di tempat metastatik.<sup>32</sup>

Protein adhesi sel trombosit dan endotel juga dapat memfasilitasi metastasis dengan menambah ekstravasasi sel tumor, sebuah hipotesis yang didukung oleh pengamatan bahwa metastasis tumor berkurang pada tikus yang tidak memiliki molekul adhesi vaskular P- dan L-selektin. Faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGF), konstituen  $\alpha$ -granula yang dilepaskan oleh trombosit teraktivasi sebagai protein pro-angiogenik, mendorong vaskulogenesis dengan menstimulasi migrasi dan proliferasi endotel. Memang, trombosit menyediakan sumber serum utama dari banyak protein pro-angiogenik dalam sirkulasi pasien dengan kanker.<sup>32</sup>

### 2.5.2. Limfosit pada 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 dengan risiko kekambuhan sistemik. Dalam studi terpisah, tingkat infiltrasi CD8+ yang tinggi, baik sel T CD8+ dan CD4+, dan sel T yang menyajikan penanda sel T pan CD3, serta kepadatan sel dendritik pada masa yang lebih tinggi dalam struktur limfoid tersier, telah dikaitkan



dengan peningkatan kelangsungan hidup.<sup>33</sup>

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- $\kappa$ 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.<sup>33</sup>

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.<sup>34</sup> Jumlah limfosit yang bersirkulasi rendah diakui sebagai prediktor hasil yang merugikan pada pasien dengan kanker yang berbeda. 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.<sup>34</sup>

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



nik yang berperan penting dalam aktivasi kompleks reseptor sel T CD8+  
 CD8+ merupakan sel efektor imunitas adaptif dan memiliki kemampuan  
 ali dan menghancurkan sel kanker secara spesifik dengan melepaskan  
 granzim, cathepsin C dan granulyisin dicerna oleh sel target melalui  
 sis membran

sel T sitotoksik yang menginduksi kematian sel (apoptosis) di sel target.<sup>34</sup>

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 subtype fenotipe khusus adalah batu kunci dalam sistem kekebalan yang berfungsi normal. Sel Th1 dicirikan oleh produksi sitokin pro-inflamasi IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  dan TNF- $\beta$  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.<sup>34</sup>

TNF- $\alpha$ , sitokin Th1, berperan dalam priming, proliferasi, dan rekrutmen sel T spesifik tumor, di antara sejumlah sel imun bawaan lainnya. TNF- $\alpha$  dalam model tikus kanker pankreas menyatakan tanda-tanda perkembangan dan progresi tumor pada usia yang jauh lebih dini, mendukung peran penting TNF- $\alpha$  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.<sup>34</sup>

### 2.5.3 Rasio Trombosit - Limfosit

Dua meta-analisis sebelumnya telah berfokus dan mengkonfirmasi hubungan antara PLR dan prognosis kanker paru.<sup>16,35</sup> Peningkatan trombosit mempercepat perkembangan tumor dengan mempromosikan pembentukan pembuluh darah baru dan produksi molekul adhesi.<sup>36,37,38</sup> Dalam penelitian Hinterleitner et al. menemukan bahwa protein PD-L1 dapat ditransfer dari sel



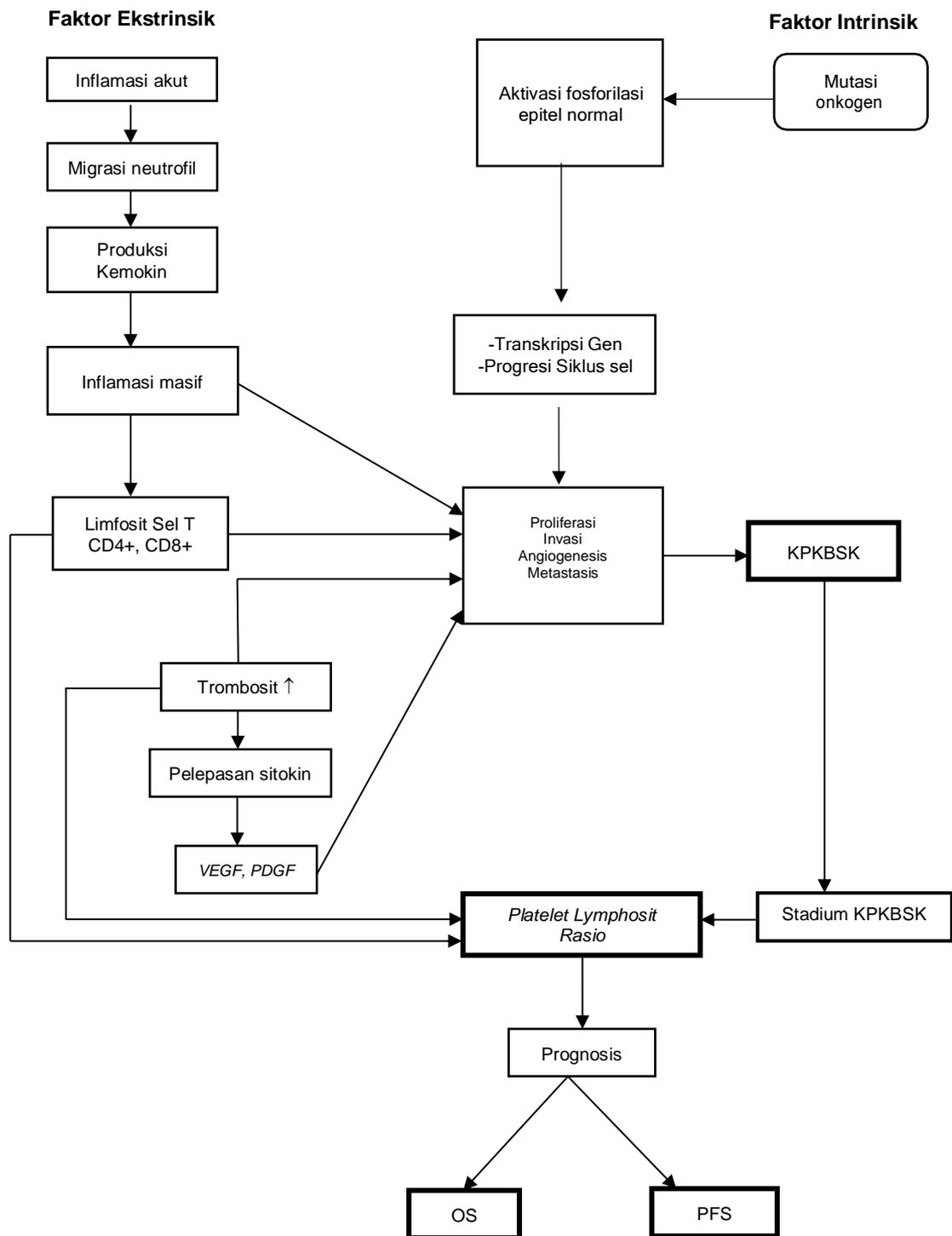
PKBSK ke trombosit, dan trombosit yang mengekspresikan PD-L1 nbat infiltrasi sel limfe T CD4+ dan CD8+. Singkatnya, trombosit perifer encerminkan ekspresi PD-L1 pada tumor, dan PLR yang tinggi dapat efektifitas immune checkpoint inhibitors (ICI).<sup>39</sup>

Studi meta analisis yang melibatkan 13 studi lainnya dengan 1731 pasien KPKBSK stadium lanjut yang menerima imunoterapi, melaporkan bahwa analisis gabungan PLR dan OS, menunjukkan PLR pretreatment yang lebih tinggi dikaitkan dengan OS yang lebih buruk dengan heterogenitas yang tinggi (HR = 1.88, 95% CI: 1.37–2.58,  $p < 0.01$ ,  $I^2 = 85\%$ ,  $p < 0.01$ ). Namun, PLR pasca treatment tidak berkorelasi dengan OS, dengan data kecil dari hanya 3 penelitian (HR = 1,47, 95% CI: 0,86–2,54,  $p = 0,16$ ,  $I^2 = 29\%$ ,  $p = 0,25$ ). Sedangkan untuk PFS, 10 studi dengan 1406 pasien dianalisis, dan dilaporkan bahwa PLR pretreatment yang lebih tinggi juga dikaitkan dengan PFS yang lebih buruk dengan heterogenitas yang tinggi (HR = 1,40, 95% CI: 1,11–1,76,  $p < 0,01$ ,  $I^2 = 76\%$ ,  $p < 0,01$ ). Selain itu, PLR pasca treatment tidak terkait dengan PFS dari analisis gabungan dari 4 penelitian (HR = 1,34, 95% CI: 0,77–2,33,  $p = 0,30$ ,  $I^2 = 42\%$ ,  $p = 0,16$ ).<sup>10</sup>

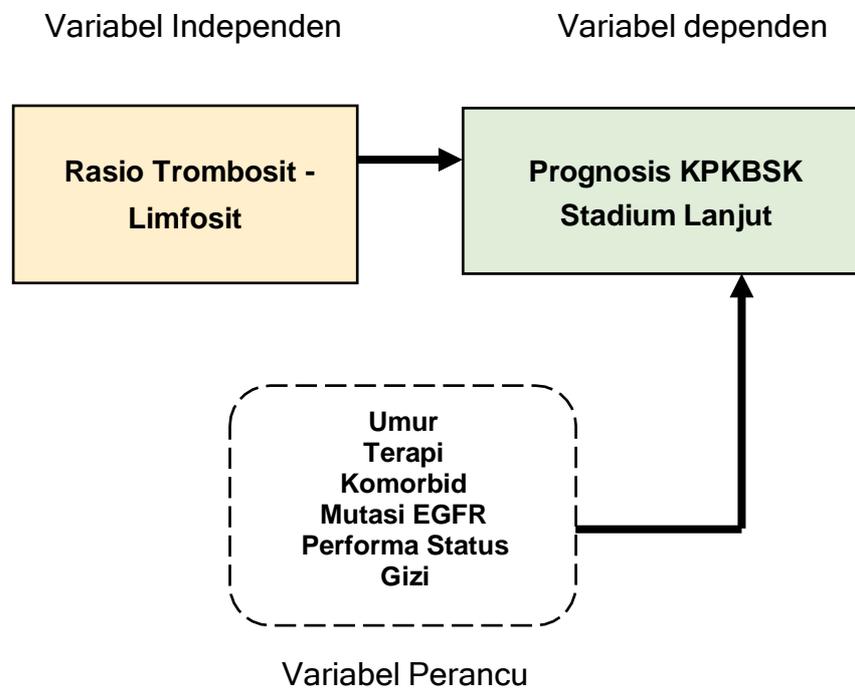
Studi lainnya dengan melibatkan tujuh studi dengan 1.554 pasien, menunjukkan bahwa PLR tinggi dikaitkan dengan OS yang buruk (HR: 1.60, 95% CI: 1.34–1.90,  $I^2 = 22.3\%$ ,  $P_{heterogeneity} = 0.259$ ) dan DFS (HR: 1.38, 95% CI: 1.11–1.73,  $I^2 = 0\%$ ,  $P_{heterogeneity} = 0,482$ ). Analisis subkelompok antara PLR dan OS dilakukan dalam penyelidikan lebih lanjut. Ketika pasien dipisahkan berdasarkan etnis, ukuran sampel, nilai batas, stadium, dan modalitas pengobatan, PLR yang tinggi juga berkorelasi signifikan dengan OS. Dengan menyimpulkan PLR yang tinggi berhubungan dengan prognosis buruk pada pasien KPKBSK dan PLR mungkin merupakan biomarker prediktif yang signifikan pada pasien dengan KPKBSK.<sup>35</sup>



## 2.6 Kerangka Teori



## 2.7. Kerangka Konsep



## 2.8. Hipotesis Penelitian

Hipotesis pada penelitian ini adalah pasien KPKBSK dengan prognosis buruk mempunyai kadar PLR yang tinggi.

